

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levoxa, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg lewofloksacyny (w postaci półwodnej).

Każda fiolka 50 ml roztworu do infuzji zawiera 250 mg lewofloksacyny (w postaci półwodnej).

Każda fiolka 100 ml roztworu do infuzji zawiera 500 mg lewofloksacyny (w postaci półwodnej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,15 mmola (3,54 mg) sodu (w postaci chlorku).

Każda fiolka 50 ml roztworu do infuzji zawiera 7,7 mmola (177,1 mg) sodu (w postaci chlorku).

Każda fiolka 100 ml roztworu do infuzji zawiera 15,4 mmola (354,2 mg) sodu (w postaci chlorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, zielonkawożółty roztwór, wolny od obcych cząstek.

pH: 4,5–5,1

Osmolalność: 290 mOsmol/kg \pm 5%

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Levoxa, roztwór do infuzji, jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Płucna postać wąglika: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

W przypadku wymienionych poniżej zakażeń, produkt Levoxa należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Levoxa, roztwór do infuzji, podaje się w powolnej infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie. Po początkowym podawaniu lewofloksacyny w infuzji, leczenie można kontynuować stosując produkt leczniczy w odpowiedniej postaci doustnej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tabletek powlekanych i w zależności od stanu pacjenta. Ze względu na biorównoważność postaci dożylniej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu leczniczego Levoxa.

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >50 ml/min)

Wskazanie	Dawka dobową (w zależności od ciężkości zakażenia)	Całkowity czas trwania leczenia ¹ (w zależności od ciężkości zakażenia)
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7-14 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Płucna postać wąglika	500 mg raz na dobę	8 tygodni

¹ Czas trwania leczenia obejmuje leczenie dożylne oraz doustne. Czas do zmiany leczenia z dożylnego na doustne zależy od sytuacji klinicznej, ale zwykle wynosi od 2 do 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min)

	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Klirens kreatyniny	<i>pierwsza dawka: 250 mg</i>	<i>pierwsza dawka: 500 mg</i>	<i>pierwsza dawka: 500 mg</i>
50-20 ml/min	<i>następnie: 125 mg/24 h</i>	<i>następnie: 250 mg/24 h</i>	<i>następnie: 250 mg/12 h</i>
19-10 ml/min	<i>następnie: 125 mg/48 h</i>	<i>następnie: 125 mg/24 h</i>	<i>następnie: 125 mg/12 h</i>
<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie lub CADO) ¹	<i>następnie: 125 mg/48 h</i>	<i>następnie: 125 mg/24 h</i>	<i>następnie: 125 mg/24 h</i>

¹ Nie ma konieczności podawania dodatkowych dawek po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, ponieważ lewofloksacyna nie jest metabolizowana w wątrobie w istotnym stopniu i wydalana jest głównie przez nerki.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki z innych przyczyn niż zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 „Zapalenie ściegna i zerwanie ściegna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Levoxa jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Levoxa, roztwór do infuzji, jest przeznaczony do podawania wyłącznie w powolnej infuzji dożylniej; można go podawać raz lub dwa razy na dobę. Infuzję dożylną dawki 250 mg produktu leczniczy Levoxa należy podawać przez co najmniej 30 minut, a dawki 500 mg przez co najmniej 60 minut (patrz punkt 4.4).

W celu uzyskania informacji o niezgodnościach farmaceutycznych, patrz punkt 6.2 i o zgodności z innymi roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Levoxa w postaci roztworu do infuzji nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacyne, inne chinolony lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z padaczką,
- u pacjentów z zapaleniem ściegna w wywiadzie, które związane było ze stosowaniem fluorochinolonów,
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu,
- u pacjentek w ciąży,
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać stosowania lewofloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów lewofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Ryzyko oporności

Jest bardzo prawdopodobne, że metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* są także oporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacyne. Dlatego nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń wywołanych lub prawdopodobnie wywołanych przez MRSA, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustrojów na lewofloksacyne (i zwykle stosowane leki przeciwbakteryjne w leczeniu zakażeń MRSA są uważane za niewłaściwe).

Oporność na fluorochinolony *E. coli* - drobnoustroju wywołującego najczęściej zakażenia dróg moczowych – jest różna w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Lekarze powinni brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

Płucna postać węglik

Stosowanie u ludzi opiera się na wynikach badań *in vitro* wrażliwości *Bacillus anthracis* oraz na wynikach badań eksperymentalnych na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania u ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia węglik.

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

Czas trwania infuzji

Należy kontrolować zalecany czas infuzji produktu leczniczego Levoxa, roztwór do infuzji: dawkę 250 mg podaje się przez co najmniej 30 minut, a dawkę 500 mg przez co najmniej 60 minut. Wiadomo, że podczas infuzji dożylniej ofloksacyny może wystąpić tachykardia i czasowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W rzadkich przypadkach, jako konsekwencja znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, może wystąpić zapaść krążeniowa. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (*l*-izomer ofloksacyny) wystąpi znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, infuzja musi być natychmiast przerwana.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu mięszzowego, pacjentów otrzymujących dawki dobowe 1000 mg lewofloksacyny i u leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie lewofloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.

Choroba związana z Clostridium difficile

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu stosowania lewofloksacyny, (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile-associated disease*). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby rozważyć tę diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji klinicznej produkty lecznicze hamujące perystaltykę są przeciwwskazane.

Pacjenci ze skłonnością do napadów padaczkowych

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 4.8), należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej w trakcie leczenia przeciwbakteryjnymi pochodnymi chinolowymi. Dlatego też, jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy zmodyfikować dawkę produktu leczniczego Levoxa (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogące zakończyć się śmiercią (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią takie reakcje, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem medycyny ratunkowej, który rozpocznie odpowiednie działania ratujące życie.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem lewofloksacyny zaobserwowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis, znane również jako zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz należy ich ściśle obserwować. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia lewofloksacyną, jeżeli w związku ze stosowaniem lewofloksacyny u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS.

Dysglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, obserwowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię (patrz punkt 4.8), które występują zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustne produkty lecznicze o działaniu hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. Odnotowano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Leczenie lewofloksacyną powinno zostać niezwłocznie przerwane, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia poziomu glukozy we krwi. Należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach.

Zapobieganie nadwrażliwości na światło

W trakcie leczenia lewofloksacyną obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu uniknięcia wystąpienia objawów nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjent bez potrzeby nie narażał się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy słoneczne, solarium) podczas leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Z powodu możliwości zwiększenia wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) nasilenia krwawień u pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną oraz antagonistami witaminy K (np. warfaryną), dlatego należy regularnie kontrolować wartości parametrów krzepnięcia krwi w trakcie jednoczesnego stosowania tych preparatów (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiatryczne

Obserwowano reakcje psychiatryczne u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. Bardzo rzadko następstwem tych reakcji były myśli samobójcze i zachowania zagrażające bezpieczeństwu pacjenta, występujące niekiedy po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia tych reakcji u pacjenta, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny niezwłocznie po wystąpieniu pierwszych objawów tych reakcji. Należy doradzić pacjentom kontakt z lekarzem w celu konsultacji. Należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach i zastosować odpowiednie postępowanie. Zaleca

się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność, stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak np:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwpsychotyczne)
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia)

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując u tych pacjentów fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

(Patrz również punkty: 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku”, 4.5, 4.8 i 4.9).

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, powodujące parestezję, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy neuropatii, takie jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny odnotowano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy poinformować, że jeśli wystąpią u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak: jadłowstręt, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwy brzuch, konieczne jest przerwanie leczenia i skontaktowanie się z lekarzem.

Zaostrzenie miastonii

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym śmiertelne i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego; były one związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia widzenia

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Nadkażenie

Stosowanie lewofloksacyny, zwłaszcza długotrwałe, może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie środki.

Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku.

Z tego względu u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniak aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie

tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, potwierdzona miażdżycza tętnic) fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wynik testu wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku za pomocą bardziej swoistej metody.

Lewofloksacyna może hamować wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, dlatego też może wystąpić fałszywie ujemny wynik w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 177,1 mg (7,7 mmola) sodu w 50 ml roztworu i 354,2 mg (15,4 mmola) sodu w 100 ml roztworu do infuzji. Odpowiada to 8,85 % lub 17,71 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednak podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami leczniczymi obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

Stężenie lewofloksacyny podczas stosowania razem z fenbufenem było o około 13% większe niż podczas podawania samej lewofloksacyny.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny był zmniejszony przez cymetydynę (o 24%) i probenecyd (o 34%). Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez oba produkty wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików nerkowych. Jednakże, podczas stosowania dawek ocenianych w tym badaniu, statystycznie znamienne różnice w kinetyce nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny z produktami leczniczymi wpływającymi na wydzielanie do kanalików nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kortykosteroidy

Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami i lewofloksacyną. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów z lewofloksacyną (patrz punkt 4.4).

Inne istotne informacje

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że farmakokinetyka lewofloksacyny nie ulega istotnej klinicznie zmianie podczas podawania lewofloksacyny razem z następującymi lekami: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna.

Wpływ lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

Okres półtrwania cyklosporyny zwiększał się o 33% podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny.

Antagoniści witaminy K

Donoszono o zwiększeniu się wartości parametrów krzepliwości krwi (PT, INR) i (lub) częstości występowania krwawień, które mogą mieć ciężki przebieg, u pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryna). Dlatego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy regularnie kontrolować krzepliwość krwi (patrz punkt 4.4).

Leki wywierające wpływ na wydłużenie odstępu QT

Lewofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki wpływające na wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne należące do grupy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpyschotyczne) (patrz punkt 4.4 „Wydłużenie odstępu QT”).

Inne istotne informacje

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, lewofloksacyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny (która jest wskaźnikowym substratem CYP1A2), co świadczy o tym, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Levoxa jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią. Dane dotyczące przenikania lewofloksacyny do mleka ludzkiego są niewystarczające; jednakże inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Płodność

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego, senność, zaburzenia widzenia) mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, dlatego mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których te zdolności są szczególnie ważne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane poniżej opierają się na danych z badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 8 300 pacjentów oraz na obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane zostały przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebył często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		zakażenia grzybicze, w tym zakażenia <i>Candida</i> , oporność drobnoustrojów		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		leukopenia, eozynofilia	trombocytopenia, neutropenia	pancytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny ^a , wstrząs rzekomoanafilaktyczny ^a (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		jadłowstręt	hipoglikemia zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	hiperglikemia, śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia psychiczne*</i>	bezsenność	niepokój, stan splątania, nerwowość	reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoją), depresja, pobudzenie, niezwykle sny, koszmary senne	zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu nerwowego*</i>	ból głowy, zawroty głowy	senność, drżenia mięśniowe, zaburzenia smaku	drgawki (patrz punkt 4.3 i 4.4), parestezja	obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4), obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4), zaburzenia węchu, w tym utrata węchu, dyskineza, zaburzenia pozapiramidowe, brak smaku, omdlenie, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebył często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	przemijająca utrata widzenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika*		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	szumy uszne	utrata słuchu, zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca			tachykardia, kołatanie serca	częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9))
Zaburzenia naczyniowe	<u>odnosi się tylko do postaci dożylnej:</u> zapalenie naczyń		niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności	ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, zaparcia		biegunka – krwawa, bardzo rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomoblioniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4), zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGT)	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, włączając przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ^b		wysypka, świąd, pokrzywka, nadmierna potliwość	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4), rumień trwały polekowy	toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.4), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, zapalenie błon śluzowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej *		ból stawów, ból mięśni	zaburzenia dotyczące ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa), osłabienie siły mięśni, co może być szczególnie ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)	rabdomioliza, zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4), zerwanie więzadła, zerwanie mięśnia, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	<i>odnosi się tylko do postaci dożylnej:</i> reakcje w miejscu wkłucia (ból, zaczerwienienie)	osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)

^a Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

^b Reakcje dotyczące błon śluzowych mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

*Wzwiązku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania lewofloksacyny w postaci roztworu do infuzji, są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe, wydłużenie odstępu QT.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, w tym stan splątania, drgawki, omamy i drżenie.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Z powodu możliwości wydłużenia odstępu QT należy monitorować zapis EKG u pacjenta. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, nie są skuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie istnieje specyficzna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony.
Kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów i S-enancjomerem racemicznej substancji czynnej - ofloksacyny.

Mechanizm działania

Tak jak leki przeciwbakteryjne z grupy fluorochinolonów, lewofloksacyna działa na kompleks DNA-gyraza DNA oraz na topoizomerazę IV.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Siła działania przeciwbakteryjnego lewofloksacyny zależy od stosunku maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą (AUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC).

Mechanizm oporności

Oporność na lewofloksacynę jest nabywana poprzez wielostopniowy proces celowanej mutacji miejsc w obu typach topoizomerazy II, gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (powszechne u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizm aktywnego usuwania z komórki mogą również wpływać na wrażliwość na lewofloksacynę.

Drobnoustroje odporne na lewofloksacynę wykazują oporność również na inne fluorochinolony. W związku z mechanizmem działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

Wartości graniczne

Zalecane przez EUCAST wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC (mg/l).

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 2.0, 01.01.2012):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z konkretnym gatunkiem	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Stężenia graniczne lewofloksacyny dotyczą leczenia dużymi dawkami.
2. Niski poziom oporności na fluorochinolony (MIC cyprofloksacyny wynosi 0,12-0,5 mg/ml) może wystąpić, ale nie ma dowodów, że ta oporność ma znaczenie kliniczne w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae*.
3. Szczepy, dla których MIC są większe od wartości granicznych, występują bardzo rzadko lub nie były obserwowane. Identyfikacje i test wrażliwości każdego takiego wyodrębnionego szczepu należy powtórzyć, a w razie potwierdzenia wyniku – przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie będzie dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych wyodrębnionych szczepów, z wartościami MIC większymi od aktualnych wartości granicznych świadczących o oporności, szczepy te należy zgłaszać jako odporne.
4. Wartości graniczne odnoszą się do dawki doustnej 500 mg × 1 do 500 mg × 2 oraz dawki dożylniej 500 mg × 1 do 500 mg × 2.

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz od czasu, dlatego konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli lokalne występowanie oporności jest takie, że zastosowanie produktu w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń jest wątpliwe, należy zasięgnąć porady eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus wrażliwy na metycylinę
Staphylococcus saprophyticus
Paciorkowce grupa C i G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Peptostreptococcus

Inne

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Gatunki, wśród których może wystąpić problem odporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus oporny na metycylinę[#]
Staphylococcus spp koagulazo-ujemny oporny

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Gatunki o oporności wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

[#]*Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę prawdopodobnie jest także oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewofloksacyna podana doustnie wchłania się szybko i niemal całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi 99-100%.

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Stan równowagi jest osiągany w ciągu 48 godzin w schemacie dawkowania 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dystrybucja

Okolo 30-40% lewofloksacyny wiąże się z białkami osocza.

Średnia objętość dystrybucji lewofloksacyny wynosi około 100 l po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu dawek 500 mg, co wskazuje na szeroką dystrybucję do tkanek.

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu wyściełającego nabłonek dróg oddechowych, makrofagów w pęcherzykach płucnych, tkanki płuc, skóry (płynu surowiczego w pęcherzach), tkanki gruczołu krokowego i moczu. Jednak lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, metabolitami są demetylolewowofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią poniżej 5% dawki i są wydalane z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

Eliminacja

Po podaniu doustnym i dożylnym, lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ($t_{1/2}$: 6-8 godz.). Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki leku).

Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił 175 +/- 29,2 ml/min.

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny podanej dożylnie i doustnie, co świadczy o tym, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość

Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie od 50 do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Na farmakokinetykę lewofloksacyny wpływa zaburzenie czynności nerek. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie nerkowe i klirens, a okres półtrwania zwiększa się, jak podano w tabeli poniżej.

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny u osób młodych i w podeszłym wieku, z wyjątkiem różnic związanych z klirensiem kreatyniny.

Różnice związane z płcią

Analizy obejmujące osobno mężczyzn i kobiety wykazały małe lub bardzo małe zależne od płci różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny. Nie ma dowodów wskazujących na znaczenie klinicznie tych różnic związanych z płcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych nieklinicznych, uzyskanych podczas konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, możliwego działania rakotwórczego oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów a jedynie opóźniała dojrzewanie płodu w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Lewofloksacyna nie wywoływała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii lub ssaków, ale wywoływała aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoizomerazy II. Badania *in vivo* (test mikrojąderkowy, wymiana siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

Badania na myszach wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazała wpływu genotoksycznego w testach fotomutagenności, a badania fotokarcinogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wykazała wpływ na chrząstki stawowe (tworzenie odwarstwień i jam) u szczurów i psów. Wyniki te były bardziej wyraźne u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny 5N (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Levoxa nie należy mieszać z heparyną ani z roztworami zasadowymi (np. sodu wodorowęglan).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po otwarciu opakowania zewnętrznego: 3 dni (w oświetleniu pokojowym)

Okres ważności po przebiciu gumowego korka: (patrz punkt 6.6).

Po pierwszym otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać pojemnik w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła typu I, o pojemności 50 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem. Każda fiolka zawiera 50 ml roztworu z 250 mg lewofloksacyny. Dostępne są opakowania zawierające 1, 5 lub 20 fiolek.

Fiolka z przezroczystego szkła typu I, o pojemności 100 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem. Każda fiolka zawiera 100 ml roztworu z 500 mg lewofloksacyny. Dostępne są opakowania zawierające 1, 5 lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Produkt leczniczy należy przed zastosowaniem obejrzeć w celu wykrycia cząstek i odbarwień. Można użyć tylko przejrzysty, zielonkawożółty roztwór, wolnych od cząstek.

Produkt leczniczy Levoxa, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast (w ciągu 3 godzin) po przebicium gumowego korka w celu uniknięcia zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Podczas infuzji nie ma konieczności ochrony przed światłem.

Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie lub z jednym z następujących roztworów:

0,9% roztwór chlorku sodu

5% roztwór glukozy do wstrzykiwań

2,5% roztwór glukozy w roztworze Ringera

Połączenie roztworów do żywienia pozajelitowego (aminokwasy, węglowodany, elektrolity).

Chemiczna i fizyczna zgodność produktu leczniczego Levoxa, roztwór do infuzji, z powyższymi roztworami była wykazana przez 4 godziny w warunkach pokojowych.

W celu uzyskania informacji o niezgodnościach, patrz punkt 6.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17394

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.10.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.05.2020