

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABAKTAL, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką powlekana zawiera 400 mg pefloksacyny (*Pefloxacinum*) w postaci mezylanu pefloksacyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 194,80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe lub żółtawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na pefloksacynę:

- zakażenia układu oddechowego
- zakażenia układu moczowego
- zakażenia ucha, nosa i gardła
- zakażenia układu pokarmowego i dróg żółciowych
- zakażenia kości i stawów
- zakażenia skóry
- posocznica i zapalenie wsierdza
- zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych

Pefloksacyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń, zarówno stosowana w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi antybiotykami. Jest również skuteczna w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom u pacjentów z osłabioną odpornością.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Najczęściej stosowana dawka dobową u dorosłych wynosi 800 mg.

Abaktal należy podawać dwa razy na dobę, tzn. jedną tabletkę 400 mg co 12 godzin.

W celu zminimalizowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, produkt leczniczy należy przyjmować podczas posiłku.

W leczeniu niepowikłanej rzeżączki **pojedyncza dawka 800 mg** pefloksacyny jest wystarczająca zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ta postać produktu leczniczego nie jest odpowiednia dla pacjentów w podeszłym wieku, gdyż w tej grupie wiekowej zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki pefloksacyny, a tabletki Abaktal są niepodzielne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalanie pefloksacyny pozostaje praktycznie niezmienione, ponieważ główną drogą eliminacji jest wątroba. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Pefloksacyna nie jest usuwana metodą hemodializy, dlatego nie jest konieczne podanie dodatkowej dawki po zakończeniu dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby eliminacja pefloksacyny jest znacznie przedłużona, dlatego zalecana dawka dobową wynosi 400 mg co 24-48 godzin, po oznaczeniu stężenia pefloksacyny w surowicy.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Abaktal u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka reakcja alergiczna po zastosowaniu jakiegokolwiek innego antybiotyku chinolonowego;
- w czasie ciąży;
- u kobiet karmiących piersią;
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (w okresie wzrastania, ze względu na ryzyko ciężkich artropatii, zwłaszcza dużych stawów);
- u pacjentów, u których w przeszłości stosowanie chinolonów wywołało uszkodzenie ścięgna (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- u pacjentów z uczuleniem na pszenicę (różnym od celiakii);
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej;
- u pacjentów z chorobami ośrodkowego układu nerwowego (padaczka, miażdżyca mózgowych naczyń krwionośnych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Wrażliwość na światło

Pefloksacyna może wywołać reakcje nadwrażliwości na światło. Należy poinformować pacjentów, aby podczas przyjmowania pefloksacyny i co najmniej przez cztery dni od zakończenia leczenia unikali narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego (patrz punkt 4.8). Jeśli nie jest to możliwe, należy zalecić stosowanie ubrania ochronnego lub kremów z filtrami o bardzo wysokim współczynniku ochrony.

Układ mięśniowo-szkieletowy

Podczas stosowania fluorochinolonów może wystąpić zapalenie ścięgien, a nawet zerwanie ścięgna, zwłaszcza ścięgna Achillesa. Powikłanie to występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku. Zapalenie ścięgna, niekiedy obustronne, może wystąpić w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia,

a notowano przypadki występujące do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia. Długotrwałe leczenie kortykosteroidami może predysponować pacjenta do zerwania ścięgna.

W celu ograniczenia ryzyka zaburzeń ścięgien zaleca się:

- przeprowadzenie przed rozpoczęciem leczenia osób w podeszłym wieku uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka;
- niestosowanie pefloksacyny u pacjentów z zapaleniem ścięgna w wywiadzie, pacjentów leczonych kortykosteroidami lub wykonujących intensywne ćwiczenia fizyczne;
- unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego w trakcie leczenia.

Ryzyko zerwania ścięgna jest większe, gdy unieruchomiony dotychczas pacjent zaczyna znowu chodzić.

Od samego początku leczenia pefloksacyną zaleca się zwracanie uwagi na ból lub obrzęk okolicy ścięgna Achillesa, zwłaszcza u pacjentów obciążonych ryzykiem. Po wystąpieniu takich objawów należy przerwać leczenie pefloksacyną, odciążyć chore ścięgno i wzmocnić szyną lub podpórką pod piętę, nawet jeśli uszkodzenie jest jednostronne. Zaleca się konsultację specjalistę (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.8).

Pefloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.8).

Układ nerwowy

Pefloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu drgawek (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych fluorochinolonami, w tym pefloksacyną, opisywano neuropatię czuciową lub czuciową i ruchową, która może rozwinąć się nagle. Jeśli wystąpią objawy neuropatii, stosowanie pefloksacyny należy przerwać w celu niedopuszczenia do rozwoju trwałej choroby (patrz punkt 4.8).

Pefloksacynę trzeba stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami przepływu mózgowego, zmianami w strukturze mózgu lub z udarem.

Zaburzenia widzenia

Jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek niekorzystne działanie na narząd wzroku, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.

Przewód pokarmowy

Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, która występuje w trakcie lub po zakończeniu leczenia pefloksacyną (nawet po kilku tygodniach), może być objawem choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD - *Clostridium difficile*-associated disease). Nasilenie tej choroby może sięgać od lekkiego do zagrażającego życiu, z czego najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest uwzględnienie takiego rozpoznania u pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu stosowania produktu Abaktal wystąpi ciężka biegunka. W razie podejrzenia lub potwierdzenia CDAD stosowanie produktu Abaktal należy natychmiast przerwać i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie. Stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit jest w takiej sytuacji klinicznej przeciwwskazane.

Zaburzenia serca

Odnotowano przypadki wydłużonego odstępu QT podczas stosowania innych leków z grupy fluorochinolonów.

Nadwrażliwość

Leczenie pefloksacyną może wywołać nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe, w tym reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8), które mogą zagrażać życiu pacjenta. W razie wystąpienia takich reakcji, konieczne jest przerwanie leczenia pefloksacyną i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego.

Dysglykemia

W przypadku wszystkich chinolonów opisywano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię (patrz punkt 4.8), zwykle u chorych na cukrzycę poddawanych leczeniu doustnym lekiem hipoglikemizującym (np. glibenklamidem) albo insuliną. Opisywano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U chorych na cukrzycę zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

U leczonych fluorochinolonami pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej opisywano reakcje hemolityczne. Chociaż nie ma doniesień o przypadkach hemolizy po zastosowaniu pefloksacyny, należy unikać jej podawania pacjentom z niedoborem tego enzymu i wdrożyć, jeśli to możliwe, alternatywne leczenie. Jeśli jednak podanie pefloksacyny jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpiła hemoliza.

Oporność

Stosowanie (zwłaszcza długotrwałe) pefloksacyny, tak jak innych antybiotyków, może spowodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Zasadnicze znaczenie ma weryfikowanie stanu zdrowia pacjenta. W razie rozwoju wtórnego zakażenia w trakcie leczenia, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

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 tętniakiem 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.

Substancje pomocnicze

Tabletki Abaktal zawierają skrobię pszeniczną, która może zawierać gluten, ale tylko w śladowych ilościach. Uznaje się ją za bezpieczną dla osób z celiakią.

Tabletki Abaktal zawierają laktozę. Nie należy ich stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Powstawanie związków chelatowych

Przyjmowanie tabletek Abaktal jednocześnie z solami żelaza lub magnezu, z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin lub z dydanozyną (tylko buforowane preparaty dydanozyny zawierające glin lub magnez) powoduje znaczące zmniejszenie wchłaniania pefloksacyny. Abaktal należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub 4 do 6 godzin po przyjęciu produktów leczniczych zawierających dwu- lub trójwartościowe kationy, takie jak wyżej wymienione leki (patrz punkt 4.2). Nie stwierdzono interakcji z węglanem wapnia.

Teofilina

Jednoczesne stosowanie pefloksacyny i teofiliny może spowodować nieznaczne zwiększenie stężenia teofiliny w surowicy, a w konsekwencji wywołać jej działania niepożądane, w rzadkich przypadkach zagrażające życiu lub zakończone zgonem. Podczas skojarzonej terapii należy kontrolować stężenie teofiliny w surowicy i w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie pefloksacyny z warfaryną może zwiększyć jej działanie przeciwzakrzepowe. Wielokrotnie donoszono o nasilaniu się działania doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne, w tym fluorochinolony. Ryzyko może być różne, w zależności od rodzaju zakażenia, wieku pacjenta i jego stanu ogólnego, dlatego trudno ocenić, w jakim stopniu antybiotyk fluorochinolonowy przyczynia się do zwiększenia wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego). Zaleca się częste kontrolowanie INR w trakcie i wkrótce po zakończeniu jednoczesnego stosowania pefloksacyny i doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Kortykosteroidy

Należy unikać jednoczesnego stosowania pefloksacyny i kortykosteroidów ze względu na ryzyko zapalenia ścięgna (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pefloksacyną wynik badania wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Może być konieczne zastosowanie bardziej specyficznych metod oznaczenia.

Pefloksacyna nie zakłóca oznaczenia stężenia glukozy w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania pefloksacyny u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

U dzieci leczonych chinolonami obserwowano uszkodzenia stawów, ale nie ma doniesień na temat choroby stawów po narażeniu na pefloksacynę w okresie płodowym.

Dla ostrożności należy unikać stosowania pefloksacyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Pefloksacyna przenika w dużych ilościach do mleka kobiecego (75% stężenia w surowicy). Ze względu na potencjalne ryzyko uszkodzenia stawów, podczas leczenia pefloksacyną nie należy karmić piersią.

Płodność

Pefloksacyna w postaci doustnej podawana w dawkach supratherapeutycznych powoduje u szczurów i psów zaburzenia spermatogenezy. Jednak u szczurów nie notowano wpływu na zdolności reprodukcyjne (kojarzenie się w pary i płodność). Brak danych dotyczących płodności u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Abaktal nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia drgawek i innych działań niepożądanych zaburzających sprawność psychofizyczną (jak ból i zawroty głowy, splątanie, dezorientacja) i doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w razie ich wystąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono na podstawie badań klinicznych (również danych literaturowych). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi pefloksacyny były: bezsenność, ból brzucha, nudności, wymioty, pokrzywka, ból stawów i ból mięśni. Do najpoważniejszych działań należą: pancytopenia, wstrząs anafilaktyczny, drgawki, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, nasilenie miastonii, zerwanie ścięgna i ostra niewydolność nerek.

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Małopłytkowość		Niedokrwistość, leukopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego					Obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsennaść	Zawroty głowy, ból głowy	Omamy, drażliwość		Splątanie, drgawki (patrz punkt 4.4), dezorientacja, nadciśnienie śródczaszkowe (zwłaszcza u młodych pacjentów po długotrwałym stosowaniu pefloksacyny, w większości przypadków bez negatywnych skutków po odstawieniu pefloksacyny i zastosowaniu odpowiedniego leczenia), mioklonie, koszmary senne, parestezje, neuropatia czuciowa i czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4), nasilenie miastonii (patrz

					punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, wymioty	Biegunka	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej, hiperbilirubinemia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Wrażliwość na światło (patrz punkt 4.4)	Rumień, świąd	Fotoonycholiza (oddzielanie się paznokci od łożyska)	Plamica naczyniowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni				Zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), wysięk do stawu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Ostra niewydolność nerek	

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

4.9 Przedawkowanie

W razie ostrego przedawkowania pacjenta należy uważnie obserwować i zastosować leczenie podtrzymujące. Hemodializa nie jest skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; chinolony przeciwbakteryjne; fluorochinolony
Kod ATC: J01MA03

Pefloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy chinolonów.

Mechanizm działania

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na hamowaniu replikacji kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA).

Pefloksacyna hamuje replikację bakteryjnego DNA poprzez hamowanie topoizomerazy II (gyrazy

DNA), która odpowiada za przecinanie DNA. Gyraza jest ważnym enzymem bakteryjnym, zawierającym dwie podjednostki A i dwie podjednostki B. Gyraza DNA katalizuje zwijanie ujemnych struktur superhelikalnych w celu wytworzenia zamkniętych za pomocą wiązań kowalencyjnych, kolistych cząsteczek DNA w chromosomach i plazmidach, co pozwala na ich ulokowanie w komórkach bakteryjnych. Istnieją sugestie, że pefloksacyna, podobnie jak inne chinolony, może wiązać się swoiście z DNA i kompleksem DNA-gyraza, a nie tylko z gyrazą DNA. Chinolony hamują również topoizomerazę IV, która jest strukturalnie zbliżona do gyrazy DNA. Nie zostało jednak wyjaśnione, czy mechanizm ten jest elementem działania przeciwbakteryjnego chinolonów.

Stężenia graniczne

Ustalono, że wartości MIC pefloksacyny $\leq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ stanowią stężenia graniczne dla drobnoustrojów wrażliwych, a >4 $\mu\text{g/ml}$ dla drobnoustrojów opornych. Stąd drobnoustroje można uznać za wrażliwe na pefloksacynę, jeśli MIC_{90} jest $\leq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$, zaś wartość $\text{MIC}_{90} > 2$ $\mu\text{g/ml}$, ale ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ może wskazywać na umiarkowaną wrażliwość.

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Wrażliwość

<i>Drobnoustroje zwykle wrażliwe na pefloksacynę ($\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/ml}$)</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus indolo-dodatni</i>
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Neisseria spp.</i>
<i>Drobnoustroje umiarkowanie wrażliwe na pefloksacynę ($2 \mu\text{g/ml} < \text{MIC} < 4 \mu\text{g/ml}$)</i>
<i>Serratia spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Drobnoustroje z naturalną opornością na pefloksacynę ($\text{MIC} > 4 \mu\text{g/ml}$)</i>
Gram-ujemne bakterie beztlenowe
<i>Streptococcus spp.</i>
Dwoinki zapalenia płuc
Krętki
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i stężenie w osoczu

Pefloksacyna w dawce 400 mg podana doustnie wchłaniana jest niemal całkowicie. Po podaniu jednej tabletki maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące około 4 $\mu\text{g/ml}$, uzyskuje się w ciągu 1,5 godziny. Po wielokrotnym podaniu doustnym pefloksacyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę, maksymalne i minimalne stężenia występują w ciągu 48 godzin: maksymalne stężenie w surowicy wynosi od

7,9 do 10 mikrogramów/ml, a minimalne stężenie w surowicy przed podaniem następnej dawki wynosi 3,8 mikrograma/ml. Największe stężenie w żółci uzyskuje się po upływie 4 godzin od podania leku. Pefloksacyna osiąga w żółci stężenie 83 mikrogramów/ml w ciągu 12 godzin od podania dawki doustnej wynoszącej 400 mg.

Zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym obserwuje się pewien stopień kumulacji pefloksacyny.

Dystrybucja

Około 20-30% pefloksacyny wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji po podaniu pojedynczej dawki 400 mg wynosi około 1,7 l/kg. Pefloksacyna podana doustnie i dożylnie jest szybko rozmieszczana w płynach ustrojowych i narządach.

Metabolizm

Pefloksacyna jest metabolizowana w wątrobie. Istnieje co najmniej 5 metabolitów, z których 4 można wykryć w moczu. Dwa główne metabolity to N-demetylopefloksacyna oraz N-tlenek pefloksacyny. Tylko N-demetylowa pochodna wykazuje działanie przeciwbakteryjne porównywalne do pefloksacyny. Jednak stężenie tego metabolitu w osoczu jest małe i stanowi 2-3% stężenia pefloksacyny.

Wydalanie

Wydalanie nerkowe niezmienionej pefloksacyny i jej dwóch głównych metabolitów stanowi 59% podanej dawki. W sumie 60% dawki wydalone jest w moczu i 40% z kałem. 20% podanej dawki wydalone jest w postaci N-demetylopefloksacyny, a 16,2% dawki w postaci N-tlenku pefloksacyny. Lek jest wchłaniany zwrótnie w cewkach nerkowych. Klirens nerkowy jest mały i zależy od dawki. Mieści się on w przedziale od 1,25 do 3,65 ml/s. Pefloksacyna i jej metabolity są wydalone w ciągu 48 godzin. Z żółcią wydalone są: niezmieniona pefloksacyna, jej glukuronidy i N-tlenek. Od 20 do 30% pefloksacyny i jej metabolitów jest wydalone z żółcią. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki wynosi 10,5 godziny i wydłuża się do 12,3 godziny po wielokrotnym dawkowaniu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie pefloksacyny w surowicy, a biologiczny okres półtrwania nie zależy od stopnia wydolności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens osoczowy pefloksacyny jest znacząco zmniejszony, co powoduje również wydłużenie biologicznego okresu półtrwania. Większe ilości niezmienionej pefloksacyny wydalone są w moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym u myszy, szczurów i królików wykazały, że jest ona mała. Wartości LD₅₀ pefloksacyny wynoszą: u myszy po podaniu doustnym 1000 mg/kg mc., po podaniu dożylnym 255 mg/kg mc.; u szczurów po podaniu doustnym 2400 mg/kg mc., po podaniu dożylnym 300 mg/kg mc.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Trwające do 12 miesięcy badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone u psów rasy beagle, nie wykazały nieprawidłowości po podaniu dawek 25 i 50 mg/kg mc. Większe dawki (100 mg/kg mc.) powodowały zmętnienie soczewki, niewielkie uszkodzenie jąder i nadżerki w obrębie chrząstki stawowej u młodych zwierząt.

Genotoksyczność, rakotwórczość i toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W wielu testach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że pefloksacyna nie ma działania genotoksycznego. Trwające 2 lata badanie rakotwórczości wykazało zwiększenie liczby guzów łagodnych, ale bez zwiększenia liczby guzów złośliwych.

Badania wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa wykazały, że dawki dobowe pefloksacyny do 400 mg nie powodowały działania teratogennego. Dawki do 100 mg/kg mc. nie zmieniały płodności u samców szczura.

Mimo że pefloksacyna przenika przez barierę łożyska, podawanie pefloksacyny królikom i szczurom nie wiązało się z istotnymi wadami rozwojowymi u płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Talk
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian
Woda oczyszczona

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Talk
Makrogol 400
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0617

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.1992 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.10.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.01.2019