

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Sandoz, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każdy worek z 50 ml roztworu do infuzji zawiera 250 mg lewofloksacyny w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Każdy worek z 100 ml roztworu do infuzji zawiera 500 mg lewofloksacyny w postaci lewofloksacyny półwodnej.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 0,15 mmol (3,5 mg) sodu.

Każdy worek z 50 ml roztworu do infuzji zawiera 7,76 mmol (178, 4 mg) sodu.

Każdy worek z 100 ml roztworu do infuzji zawiera 15,53 mmol (357,0 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, zielonkawożółty roztwór niezawierający cząstek stałych

pH 4,3 – 5,3

Osmolalność 280-340 mOsmol/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levofloxacin Sandoz jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia dróg moczowych (patrz punkt 4.4)
- przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego
- płucna postać węglik: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4)

W niżej wymienionych zakażeniach produkt leczniczy Levofloxacin Sandoz należy podawać tylko wtedy, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych do leczenia początkowego 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

Produkt leczniczy Levofloxacin Sandoz podaje się w **powolnej** infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Dawka zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz wrażliwości podejrzanego patogenu. Po początkowym podawaniu lewofloksacyny w infuzji dożylniej, leczenie można kontynuować stosując produkt leczniczy w odpowiedniej postaci doustnej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tabletek powlekanych, uznanej za odpowiednią dla danego pacjenta. Ze względu na biorównoważność postaci do podawania pozajelitowego i doustnego, można zastosować takie same dawki.

### Dawkowanie

Niżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu leczniczego Levofloxacin Sandoz:

#### Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

(klirens kreatyniny >50 ml/min)

Wskazanie	Dawka dobową (zależnie od ciężkości zakażenia)	Całkowity czas trwania leczenia <sup>1</sup> (zależnie 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 dróg moczowych	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

<sup>1</sup> Czas trwania leczenia obejmuje leczenie dożylne i doustne. Czas do zmiany leczenia dożylnego na doustne zależy od stanu klinicznego pacjenta, ale zwykle wynosi od 2 do 4 dni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

(klirens kreatyniny ≤50 ml/min)

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

<sup>1</sup> Żadne dodatkowe dawki nie są konieczne po zakończeniu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, gdyż lewofloksacyna nie jest metabolizowana w istotnym

stopniu przez wątrobę i wydalana jest głównie przez nerki.

### ***Osoby w podeszłym wieku***

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki z innych przyczyn niż związana z czynnością nerek (patrz punkt 4.4 „Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

### ***Dzieci i młodzież***

Stosowanie lewofloksacyny u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### ***Sposób podawania***

Produkt leczniczy Levofloxacin Sandoz jest przeznaczony do podawania wyłącznie w **powolnej** infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Infuzja musi trwać co najmniej **30 minut w przypadku podawania dawki 250 mg** lub **60 minut w przypadku podawania dawki 500 mg** (patrz punkt 4.4).

Informacje dotyczące niezgodności przedstawiono w punkcie 6.2, a dotyczące zgodności z innymi roztworami do infuzji w punkcie 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Lewofloksacyny w roztworze do infuzji nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę, inne antybiotyki chinolonowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z padaczką;
- u pacjentów z zaburzeniami ścięgien w wywiadzie związanymi ze stosowaniem fluorochinolonów;
- u dzieci lub młodzieży w okresie wzrostu;
- w okresie ciąży;
- u kobiet karmiących piersią.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać podawania lewofloksacyny pacjentom, u których zastosowanie w przeszłości produktów leczniczych zawierających chinolony i fluorochinolony wywołało ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Stosowanie u tych pacjentów lewofloksacyny należy rozpoczynać tylko w razie braku innych opcji leczenia i po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3).

### ***Długotrwałe, powodujące niesprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane***

U pacjentów otrzymujących antybiotyki chinolonowe i fluorochinolonowe, niezależnie od wieku i obecności czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (trwających miesiące lub lata), powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych, które wpływają na różne (niekiedy wiele) układy i narządy (układ mięśniowo-szkieletowy, układ nerwowy, sprawność psychiczna i zmysły). Stosowanie lewofloksacyny należy przerwać natychmiast po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego, a pacjentom należy zalecić zwrócenie się do lekarza prowadzącego w celu uzyskania porady.

### ***Ryzyko oporności***

Jest bardzo prawdopodobne, że metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (ang. *methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) są także odporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. Dlatego nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń wywołanych lub prawdopodobnie wywołanych przez MRSA, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustrojów na lewofloksacynę (a leki przeciwbakteryjne zalecane zwykle w leczeniu zakażeń MRSA zostały uznane za nieodpowiednie).

Oporność *E. coli* (najczęstszego patogenu związanego z zakażeniem dróg moczowych) na

fluorochinolony jest różna w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Podczas przepisywania leku należy brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

Płucna postać węgliką: stosowanie u ludzi opiera się na danych dotyczących wrażliwości *in vitro* *Bacillus anthracis* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania u ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia zakażenia węgliką.

#### **Czas trwania infuzji**

Należy przestrzegać zalecanego czasu infuzji lewofloksacyny: dawkę 250 mg podaje się przez co najmniej 30 minut, zaś dawkę 500 mg podaje się przez co najmniej 60 minut. Wiadomo, że podczas infuzji dożylną ofloksacyny może wystąpić tachykardia i czasowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Rzadko znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zapaść krążeniową. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (*l*-izomer ofloksacyny) wystąpi znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, infuzję należy natychmiast przerwać.

#### **Zawartość sodu**

Worek z 50 ml roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 178,4 mg sodu na worek, co odpowiada 8,92% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Worek ze 100 ml roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 357,0 mg sodu na worek, co odpowiada 17,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna**

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa, ale nie tylko), czasami obustronne, może występować w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia chinolonami i fluorochinolonami, i zgłaszano je nawet do kilku miesięcy po przerwaniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone u pacjentów otrzymujących lewofloksacynę w dawce dobowej 1000 mg, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego i u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (tj. bolesny obrzęk, stan zapalny) leczenie lewofloksacyną należy przerwać i rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie chorej kończyny, np. zastosować jej unieruchomienie. W przypadku wystąpienia objawów choroby dotyczącej ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

#### **Choroba związana z *Clostridium difficile***

Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) z krwią, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną w infuzji (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). Nasilenie CDAD może sięgać od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest rozważenie takiego rozpoznania u pacjentów, u których ciężka biegunka wystąpiła w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Podejrzenie lub potwierdzenie CDAD stanowi podstawę do natychmiastowego przerwania stosowania lewofloksacyny i niezwłocznego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia. Stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit jest w tej sytuacji przeciwwskazane.

#### **Pacjenci ze skłonnością do drgawek**

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać napady drgawek. Lewofloksacyna w roztworze do infuzji jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) oraz, podobnie jak inne chinolony, należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do napadów drgawkowych lub otrzymujących jednocześnie substancje czynne obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego (patrz

punkt 4.8) należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

#### ***Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej***

Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej podczas leczenia lekami przeciwbakteryjnymi z grupy chinolonów. Dlatego w razie konieczności zastosowania u nich lewofloksacyny należy kontrolować, czy nie występuje hemoliza.

#### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

Lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować dawkę lewofloksacyny (patrz punkt 4.2).

#### ***Reakcje nadwrażliwości***

Lewofloksacyna może powodować ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy do wstrząsu anafilaktycznego włącznie), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem pogotowia ratunkowego, który zastosuje 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 oddzielanie 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 pacjentów 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***

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.

#### ***Zapobieganie nadwrażliwości na światło***

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu zapobiegania nadwrażliwości na światło zaleca się, aby podczas leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną pacjent nie narażał się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solarium).

#### ***Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K***

U pacjentów otrzymujących jednocześnie lewofloksacynę i antagonistę witaminy K (np. warfarynę) należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi ze względu na możliwość zwiększenia ich wartości (PT, INR) i (lub) ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

#### ***Reakcje psychiatryczne***

U pacjentów otrzymujących chinolony, w tym lewofloksacynę, notowano występowanie reakcji psychiatrycznych. Bardzo rzadko, niekiedy już po pojedynczej dawce lewofloksacyny, postępowały one do myśli samobójczych i zachowań zagrażających bezpieczeństwu pacjenta (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać podawanie lewofloksacyny i zastosować odpowiednie postępowanie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

### **Wydłużenie odstępu QT**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT;
- jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT (tj. leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwpsychotyczne);
- niewyrównane zaburzenia elektrolitowe (tj. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Osoby w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwe na działanie leków wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania u nich fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny (patrz punkty 4.2 „Osoby w podeszłym wieku”, 4.5, 4.8 i 4.9).

### **Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty oraz niedomykalność zastawki serca**

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Z tego względu fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków albo wrodzonej choroby zastawki serca lub osób z wcześniej rozpoznany tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi

- do wystąpienia zarówno tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, jaki i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżycza czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia).

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być także wyższe u pacjentów leczonych jednocześnie układowymi kortykosteroidami.

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.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

### **Neuropatia obwodowa**

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, z takimi objawami, jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentów leczonych lewofloksacyną należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza przed podjęciem dalszego leczenia w razie wystąpienia objawów neuropatii (takich jak ból, odczucie pieczenia, mrowienia, drętwienia lub osłabienia), w celu uniknięcia wystąpienia potencjalnie nieodwracalnych zaburzeń (patrz punkt 4.8).

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Podczas stosowania lewofloksacyny zgłaszano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o konieczności przerwania leczenia i zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby wątroby, takich

jak: jadłowstręt, żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość uciskowa brzucha.

### ***Zaostrzenie miasteni***

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. W okresie po wprowadzeniu do obrotu notowano u pacjentów z miastenią otrzymujących fluorochinolony ciężkie działania niepożądane, w tym zakończone zgonem i wymagające zastosowania oddychania wspomaganego. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

### ***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 powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie środki.

### ***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 bardziej swoistą metodą.

Lewofloksacyna może hamować wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, dlatego może powodować fałszywie ujemny wyniki w bakteriologicznej diagnostyce gruźlicy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę w postaci roztworu do infuzji**

#### ***Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne***

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

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

#### ***Probenecyd i cymetydyna***

Probenecyd i cymetydyna wpływały w stopniu statystycznie istotnym na eliminację lewofloksacyny. Cymetydyna i probenecyd zmniejszyły klirens nerkowy lewofloksacyny odpowiednio o 24% i 34% w wyniku blokowania wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików nerkowych. Jednak 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 lekami wpływającymi na wydzielanie kanalikowe (takimi jak probenecyd i cymetydyna), zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### ***Inne istotne informacje***

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że na farmakokinetykę lewofloksacyny nie wpływa w stopniu znaczącym klinicznie jednoczesne podawanie następujących leków: węgla wapnia, digoksyny, glibenklamidu, ranitydyny.

### **Wpływ lewofloksacyny w postaci roztworu do infuzji na inne produkty lecznicze**

#### ***Cyklosporyna***

Okres półtrwania cyklosporyny zwiększył się o 33% podczas jednoczesnego stosowania

z lewofloksacyną.

### ***Antagoniści witaminy K***

Zgłaszano zwiększenie wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, które mogą być ciężkie, u pacjentów otrzymujących lewofloksacynę razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). Dlatego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

### ***Leki wydłużające odstęp QT***

Lewofloksacynę, tak jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpowietrzne), patrz punkt 4.4 „Wydłużenie odstępu QT”.

### **Inne istotne informacje**

W badaniu interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny (wskaźnikowy substrat dla CYP1A2), co wskazuje, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### ***Ciąża***

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jednak ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi oraz na dane doświadczalne wskazujące na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### ***Karmienie piersią***

Stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka kobiet karmiących, jednak inne fluorochinolony przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi oraz na dane doświadczalne wskazujące na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### ***Płodność***

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego, senność, zaburzenia widzenia) mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji, więc mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

## **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe informacje opierają się na danych z badań klinicznych z udziałem ponad 8300 pacjentów oraz na obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu.

Częstości przedstawione w tabeli zdefiniowano następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niebyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), 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	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie drożdżakowe Oporność patogenu		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Leukopenia Eozynofilia	Małopłytkowość Neutropenia	Pancytopenia Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	Wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup> Wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>a</sup> (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Jadłowstręt	Hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	Hiperglikemia (patrz punkt 4.4) Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenność	Niepokój Stan splątania Nerwowość	Reakcje psychotyczne (np. z omamami, paranoją) Depresja Pobudzenie Nietypowe sny Koszmary senne	Zaburzenia psychotyczne ze skłonnościami samobójczymi, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Senność Drżenie Zaburzenia smaku	Drgawki (patrz punkty 4.3 i 4.4) Parestezje	Obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4) Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4) Zaburzenia węchu, w tym brak węchu Dyskinezy Zaburzenia pozapiramidowe Brak smaku Omdlenie Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
<b>Zaburzenia oka</b>			Zaburzenia widzenia, tj. niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4)	Przemijająca utrata wzroku (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Szumy uszne	Utrata słuchu Zaburzenia słuchu
<b>Zaburzenia serca**</b>			Tachykardia Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy, który może spowodować zatrzymanie akcji serca Komorowe zaburzenia rytmu serca i zaburzenia typu <i>torsades de pointes</i> (notowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
				odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)
<b>Zaburzenia naczyniowe**</b>	Zapalenie żył		Niedociśnienie tętnicze	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Duszność		Skurcz oskrzeli Alergiczne zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka Wymioty Nudności	Ból brzucha Niestrawność Wzdęcia Zaparcie		Biegunka – krwotoczna, która bardzo rzadko może wskazywać na zapalenie jelit, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4) Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT, fosfataza zasadowa, GGT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		Żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową (patrz punkt 4.4) Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej<sup>b</sup></b>		Wysypka Świąd Pokrzywka Nadmierne pocenie	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), patrz punkt 4.4 Rumień trwały polekowy	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4) Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń Zapalenie jamy ustnej
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból stawów Ból mięśni	Zaburzenia ścięgien (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) Oslabienie siły mięśni, które może mieć szczególne znaczenie 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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zwiększenie stężenia kreatyniny	Ostra niewydolność nerek (np. na skutek śródmiąższowego zapalenia nerek)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*</b>	Reakcja w miejscu podania infuzji (ból, zaczerwienienie)	Astenia	Gorączka	Ból (w tym ból pleców, w klatce piersiowej i ból kończyn)

<sup>a</sup> Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne mogą czasami wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki.

<sup>b</sup> Reakcje w obrębie skóry i błon śluzowych mogą czasami wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki

\* Podczas stosowania chinolonów i fluorochinolonów zgłaszano bardzo rzadkie przypadki

długotrwałych (trwających miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych wpływających na szereg (niekiedy wiele) układów i narządów oraz zmysłów (w tym takie reakcje, jak zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie powodujące parestezje, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu oraz osłabienie słuchu, wzroku, smaku i węchu). Niektóre z nich notowano niezależnie od istniejących czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

\*\* U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4).

Do innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fluorochinolonów należą 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/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgodnie z wynikami badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami, 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 i wydłużenie odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu obserwowano objawy ze strony OUN, w tym stan splątania, drgawki, omamy i drżenie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT należy kontrolować zapis EKG.

Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, są nieskuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie ma specyficznej odtrutki.

## **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

Jako lek przeciwbakteryjny z grupy fluorochinolonów, lewofloksacyna działa na kompleks DNA-gyryza DNA oraz na topoizomerazę IV.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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 w wielostopniowym procesie celowanej mutacji miejsc w obu typach topoizomerazy II, gyrasy DNA i topoizomerazy IV. Na wrażliwość na lewofloksacynę mogą również wpływać inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (częste u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizm aktywnego usuwania z komórki. Obserwuje się krzyżową oporność między lewofloksacyną a innymi fluorochinolonami. Ze względu na mechanizm działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

### **Stężenia 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 stężenia MIC [mg/l].

Kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny wg EUCAST (wersja 2.0, 01.01.2012):

Drobnoustrój	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>		
<i>Acinetobacter spp.</i>		
<i>Staphylococcus spp.</i>		
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C, G		
<i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M.catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup> Stężenia graniczne lewofloksacyny odnoszą się do leczenia dużymi dawkami.  
<sup>2</sup> Może wystąpić mała oporność na fluorochinolony (wartości MIC cyprofloksacyny wynoszą 0,12-0,5 mg/l), ale nie ma dowodu, że oporność ta ma znaczenie kliniczne w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae*.  
<sup>3</sup> Szczepy, dla których wartości MIC są powyżej wartości granicznych dla wrażliwości, występują bardzo rzadko lub do tej pory ich nie zgłoszono. Identyfikację i test wrażliwości każdego takiego wyodrębnionego szczepu należy powtórzyć, a w razie potwierdzenia wyniku - przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodu na odpowiedź kliniczną dla potwierdzonych wyodrębnionych szczepów z wartościami MIC powyżej aktualnych wartości granicznych dla oporności, szczepy te należy zgłaszać jako oporne.  
<sup>4</sup> Wartości graniczne odnoszą się do dawki doustnej 500 mg x 1 do 500 mg x 2 oraz dawki dożylniej 500 mg x 1 do 500 mg x 2.

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.

### **Gatunki zwykle wrażliwe**

#### **Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

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

**Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*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 oporność nabyta****Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* metycylinooporne#  
*Staphylococcus spp.* koagulazoujemne

**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*

# Jest bardzo duże prawdopodobieństwo, że oporny na metycylinę *S.aureus* jest również oporny na fluorochinolony, w tym na lewofloksacynę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Lewofloksacyna podana doustnie wchłania się szybko i niemal całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi 99-100%. Pokarm ma niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 48 godzin po zastosowaniu dawki 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

### **Dystrybucja**

Około 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 powlekającego nabłonek dróg oddechowych, makrofagów w pęcherzykach płucnych, tkanki płuc, skóry (płynu surowiczego w pęcherzach), tkanki gruczołu krokowego i do moczu. Przenika jednak słabo do płynu mózgowo-rdzeniowego.

### **Metabolizm**

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, a metabolitami są demetylolewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią mniej niż 5% dawki i są wydalane w moczu. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

### **Wydalanie**

Lewofloksacyna po podaniu doustnym i dożylnym jest względnie powoli usuwana z osocza ( $T_{1/2}$ : 6 do 8 godzin). Wydalenie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki).

Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił  $175 \pm 29,2$  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**

#### **Osoby z niewydolnością nerek**

Na farmakokinetykę lewofloksacyny wpływają zaburzenia czynności nerek. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie nerkowe i klirens, a okres półtrwania wydłuża się, jak podano w poniższej tabeli:

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

#### **Osoby w podeszłym wieku**

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

#### **Różnice związane z płcią**

Oddzielne analizy dotyczące mężczyzn i kobiet wykazały małe lub bardzo małe różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny zależne od płci. Nie ma dowodów, aby różnice te miały znaczenie kliniczne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lewofloksacyna nie zaburzała płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów, a jedynym działaniem było opóźnienie dojrzewania płodów w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Lewofloksacyna nie wywoływała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii lub ssaków, ale wywoływała aberracje chromosomowe w warunkach *in vitro* w komórkach płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoizomerazy II. Badania *in vivo* (test mikrojąderekowy, 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. Nie wykazała wpływu genotoksycznego w testach fotomutagenności, a badania działania fotokarcynogennego wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z heparyną ani z roztworami o odczynie zasadowym (np. z wodorowęglanem sodu).

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

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### *Stabilność przygotowanego roztworu*

Wykazano, że zawierający lewofloksacynę roztwór do infuzji o stężeniu 5 mg/ml po zmieszaniu z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu, 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy i 25 mg/ml (2,5%) roztworem glukozy w płynie Ringera, zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 8 godzin w temperaturze pokojowej i nie wymaga ochrony przed światłem.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną produkt leczniczy należy użyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Produkt można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że sporządzenie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania przygotowanego roztworu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Worek z polietylenu o małej gęstości (LDPE).

Wielkość opakowań:

1 x 50 ml, 5 x 50 ml, 10 x 50 ml, 20 x 50 ml

1 x 100 ml, 5 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Przygotowanie do podania:

1. Obejrzeć zawartość worka przed użyciem. Można podawać wyłącznie przezroczysty, zielonkawo-żółty roztwór, niezawierający cząstek stałych.
2. Usunąć folię ochronną.
3. Podłączyć zestaw do infuzji z igłą dwukanałową.
4. Zawiesić worek na uchwycie.

Podczas infuzji nie jest konieczna ochrona zawartości worka przed światłem.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych niżej roztworów do infuzji.

Roztwór do infuzji Levofloxacin Sandoz jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy
- 25 mg/ml (2,5%) roztwór glukozy w płynie Ringera

Niezgodności, patrz punkt 6.2.

Do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.02.2016 r.

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

23.11.2020 r.