

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Kabi, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 ml roztworu w pojemniku/worku o pojemności 100 ml

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).
50 ml roztworu do infuzji zawiera 250 mg lewofloksacyny jako substancji czynnej.

100 ml roztworu w pojemniku/worku o pojemności 100 ml

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).
100 ml roztworu do infuzji zawiera 500 mg lewofloksacyny jako substancji czynnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 3,54 mg sodu w 1 ml roztworu do infuzji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór barwy żółtej do zielonkawożółtej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Levofloxacin Kabi, roztwór do infuzji jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu wymienionych niżej 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 węglik: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

W wymienionych poniżej zakażeniach Levofloxacin Kabi 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

Levofloxacin Kabi, roztwór do infuzji podaje się w powolnej infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Po początkowym podawaniu produktu leczniczego Levofloxacin Kabi w infuzji, leczenie można kontynuować stosując produkt leczniczy w odpowiedniej postaci doustnej, w zależności od stanu pacjenta. Ze względu na biorównoważność postaci dożylnych i doustnych, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu leczniczego Levofloxacin Kabi.

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

Wskazanie	Dawkowanie w ciągu doby <i>(w zależności od ciężkości zakażenia)</i>	Całkowity czas trwania leczenia¹ <i>(w zależności od ciężkości zakażenia)</i>
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 dożylnie oraz doustnie. 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.)

Klirens kreatyniny	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 godz.	500 mg/24 godz.	500 mg/12 godz.
	<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 godz.	<i>następnie:</i> 250 mg/24 godz.	<i>następnie:</i> 250 mg/12 godz.
19–10 ml/min.	<i>następnie:</i> 125 mg/48 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/24 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/12 godz.
<10 ml/min. (w tym pacjenci poddawani hemodializie i CAPD) ¹	<i>następnie:</i> 125 mg/48 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/24 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/24 godz.

¹ Nie ma konieczności podawania dodatkowych dawek po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Levofloxacin Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Levofloxacin Kabi, 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 leczniczego Levofloxacin Kabi 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, a o zgodności z innymi roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Levofloxacin Kabi w postaci roztworu do infuzji nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z padaczką;
- u pacjentów, u których w przeszłości występowało zapalenie ścięgna związane ze stosowaniem fluorochinolonów;
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu;
- u kobiet w okresie 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 leczniczych 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).

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, 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).

Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca lub u pacjentów z wcześniej

zdiagnozowanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty, albo chorobą zastawki serca lub w przypadku:

- występowania innych czynników predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty, jak 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
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących 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.

Pacjenta 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.

Ryzyko rozwoju oporności

Jest bardzo prawdopodobne, że szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę (ang. methicillin resistant *Staphylococcus 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 zwykle stosowane leki przeciwbakteryjne w leczeniu zakażeń MRSA są uważane za nieodpowiednie).

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

Plucna postać wąglika

Plucna postać wąglika: zalecenia dotyczące stosowania u ludzi ustalono na podstawie wyników badań *in vitro* wrażliwości *Bacillus anthracis* oraz na podstawie wyników badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania u ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia wąglika.

Czas trwania infuzji

Należy kontrolować zalecany czas trwania infuzji produktu leczniczego Levofloxacin Kabi, roztwór do infuzji: dawkę 250 mg podaje się przez co najmniej 30 minut, a dawkę 500 mg – co najmniej 60 minut. Wiadomo, że podczas infuzji dożylniej ofloksacyny może wystąpić tachykardia i okresowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko, w wyniku znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, może wystąpić zapaść krążeniowa. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (*l*-izomer ofloksacyny) wystąpi znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, należy natychmiast przerwać infuzję.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 177 mg sodu w 50 ml, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Długotrwałe, zaburzące sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego

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), zaburzących sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego, 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.

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 pacjentów przyjmujących dziennie dawkę 1,000 mg lewofloksacyny, starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszzowego oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów. Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny), należy przerwać leczenie 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, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Levofloxacin Kabi (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). 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. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę jelit są w tej sytuacji przeciwwskazane.

Pacjenci ze skłonnością do napadów drgawkowych

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 drgawkowych lub stosujących 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 w trakcie leczenia antybiotykami chinolonowymi. Jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować poważne reakcje nadwrażliwości, mogące zakończyć się zgonem (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i skontaktować się z lekarzem, który wdroży odpowiednie postępowanie.

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, ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania produktu leczniczego 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

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, notowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące częściej u pacjentów w podeszłym wieku, 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 (patrz punkt 4.8).

Leczenie produktem leczniczym Levofloxacin Kabi należy niezwłocznie przerwać, 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 notowano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu zapobieżenia wystąpieniu objawów nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjenci niepotrzebnie nie narażali się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy słoneczne, solarium) podczas i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

U pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryną), mogą zwiększyć się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT, INR) i (lub) wystąpić krwawienie. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty lecznicze należy kontrolować wartości parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiatryczne

U pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę, notowano występowanie reakcji psychiatrycznych. Bardzo rzadko następstwem tych reakcji były myśli samobójcze oraz zachowania zagrożające bezpieczeństwu pacjenta, występujące niekiedy po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów oraz doradzić pacjentom kontakt z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady. Należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach i wdrożyć 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 stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół wydłużonego 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 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 i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdętwienie 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. sepsą (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. Poważne działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w tym śmiertelne i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. 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 prowadzić do nadmiernego wzrostu 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 za pomocą bardziej swoistej metody.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na Levofloxacin Kabi

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 pręgu 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 lecznicze 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 kanalikowe w nerkach, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Inne istotne informacje

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że właściwości farmakokinetyczne lewofloksacyny nie ulegają istotnej klinicznie zmianie podczas podawania lewofloksacyny razem z następującymi produktami leczniczymi: wapnia węglan, digoksylna, glibenklamid, ranitydyna.

Wpływ produktu leczniczego Levofloxacin Kabi na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

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

Antagoniści witaminy K

Notowano zwiększanie się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, niekiedy ciężkie, u pacjentów przyjmujących lewofloksacynę razem z antagonistą witaminy K

(np. warfaryna). Dlatego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

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

Inne istotne informacje

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, lewofloksacyna nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne 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 okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały 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 organizmu w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Levofloxacin Kabi u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka ludzkiego; 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 organizmu w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Lewofloksacyna nie spowodowała 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 (błędnikowego), senność, zaburzenia widzenia] mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, a tym samym mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane poniżej opierają się na danych z badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 8300 pacjentów oraz na obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niebyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, w tym zakażenia <i>Candida</i> ; oporność drobnoustrojów		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia; eozynofilia	trombocytopenia; neutropenia	pancytopenia; agranulocytoza; niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy; nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny ^a ; wstrząs anafilaktoidalny ^a (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą; śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	hiperglikemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne*	bezsenna	niepokój; stan splątania; nerwowość	reakcje psychiatryczne (z np. omamami, paranoją); depresja; pobudzenie; niezwykle sny; koszmary senne; delirium	zaburzenia psychiatryczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego*	ból głowy; zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	senna; drżenia mięśniowe; zaburzenia smaku	drgawki (patrz punkty 4.3 i 4.4); parestezja; zaburzenia pamięci	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
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 obwodowego (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); wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe**	<i>Dotyczy tylko podania dożylnego: zapalenie żył</i>		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, rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym

				rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (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; w tym przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4); zapalenie wątroby
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	toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka; zespół Stevensa-Johnsona; rumień wielopostaciowy; reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4); leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; zapalenie błon śluzowych jamy ustnej
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	

			śródmiaższowego zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	<i>Dotyczy tylko podania dożylnego:</i> reakcja w miejscu infuzji (ból, zaczerwienienie)	osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców; ból w klatce piersiowej i kończynach)

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

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

* W związku 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 produktu leczniczego, 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).

** 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).

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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub badań z zakresu farmakologii klinicznej z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania produktu leczniczego Levofloxacin Kabi, roztwór 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, obejmujące stan splątania, drgawki, omamy i drżenie.

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe. Z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT, należy kontrolować zapis EKG. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CAPD, są nieskuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie ma specyficznego antidotum.

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-gyryza 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 uchwytu w obu topoizomerazach typu II, gyrazy DNA i topoizomerazie 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 (oporność krzyżowa). 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 minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) 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 lewofloksacyny (wersja 10.0, 01.01.2020)

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriales</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>		
<i>S. aureus</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> koagulazoujemne	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>H. pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l

<i>A. sanguinicola i urinae</i> ¹ (wyłącznie niepowikłane ZUM)	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>K. kingae</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z konkretnym gatunkiem	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
¹ Wrażliwość może być przewidywana z oznaczenia wrażliwości na cyprofloksacynę.		

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 leczniczego 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 parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Peptostreptococcus

Inne

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

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

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
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 osiągnięte w ciągu 1–2 godz. Całkowita biodostępność wynosi 99%–100%.

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Stan równowagi jest osiągnięty w ciągu 48 godzin w schemacie dawkowania 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 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 dimetylolewofloksacyna 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 produktu leczniczego).

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

Nie ma istotnych różnic właściwości farmakokinetycznych lewofloksacyny podanej dożylnie i doustnie, co wskazuje na to, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek wpływa na właściwości farmakokinetyczne lewofloksacyny. 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} [godz.]	35	27	9

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak istotnych różnic właściwości farmakokinetycznych lewofloksacyny u pacjentów 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 właściwości farmakokinetycznych lewofloksacyny. Nie ma dowodów wskazujących na znaczenie kliniczne tych różnic związanych z płcią.

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Levofloxacin Kabi, roztwór do infuzji 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:

Pojemnik KabiPac zawierający 50 ml i 100 ml roztworu: 3 lata

Worek freeflex® zawierający 50 ml roztworu: 18 miesięcy

Worek freeflex® zawierający 100 ml roztworu: 2 lata

Rozcieńczony roztwór:

Przed podaniem produktu leczniczego nie jest konieczne rozcieńczenie.

Potwierdzono chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu przez 3 godziny w temperaturze 25°C.

Po pierwszym otwarciu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy użyć natychmiast (w ciągu 3 godzin). Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast (w ciągu 3 godzin), za czas przechowywania w trakcie użycia oraz za warunki przed użyciem odpowiada użytkownik, chyba że produkt leczniczy został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach.

Ochrona przed światłem w trakcie infuzji nie jest konieczna.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pojemnik KabiPac

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Worek freeflex®

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać worek w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 ml roztworu w pojemniku o pojemności 100 ml: pojemnik LDPE (KabiPac) o pojemności 100 ml z wieczkiem zawierającym gumową membranę.
Wielkości opakowań: 1, 10, 20 lub 25 pojemników.

50 ml roztworu w worku o pojemności 100 ml: worek poliolefinowy typu **freeflex**[®] o pojemności 100 ml.
Wielkości opakowań: 10 lub 20 worków.

100 ml roztworu w pojemniku o pojemności 100 ml: pojemnik LDPE (KabiPac) o pojemności 100 ml z wieczkiem zawierającym gumową membranę.
Wielkości opakowań: 1, 10, 20 lub 25 pojemników.

100 ml roztworu w worku o pojemności 100 ml: worek poliolefinowy typu **freeflex**[®] o pojemności 100 ml.
Wielkości opakowań: 10 lub 20 worków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Mieszanie z innymi roztworami do infuzji

Levofloxacin Kabi, roztwór do infuzji jest zgodny z następującymi płynami infuzyjnymi:

- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy;
- 25 mg/ml (2,5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera;
- 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku;
- złożone roztwory do żywienia pozajelitowego (aminokwasy, węglowodany, elektrolity).

W celu uzyskania informacji o niezgodnościach, patrz punkt 6.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21325

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.07.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.05.2021 r.