

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Beximco, 250 mg, tabletki powlekane
Levofloxacin Beximco, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lub 500 mg lewofloksacyny w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Levofloxacin Beximco, 250 mg, tabletki powlekane: tabletki powlekane w kształcie kapsułki o długości ok. 13 mm i szerokości 6 mm, barwy różowej, obustronnie wypukłe, z linią podziału z obu stron, z wytłoczonymi literami „L” i „F” z obu stron linii podziału na jednej powierzchni.

Levofloxacin Beximco, 500 mg, tabletki powlekane: tabletki powlekane w kształcie kapsułki o długości ok. 16 mm i szerokości 8 mm, barwy różowej, obustronnie wypukłe, z linią podziału z obu stron, z wytłoczonymi literami „L” i „V” z obu stron linii podziału na jednej powierzchni.

Tabletki można dzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lewofloksacyna jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Produkt Levofloxacin Beximco stosuje się w leczeniu wyżej wymienionych zakażeń tylko wtedy, gdy uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych, które są powszechnie zalecane do rozpoczęcia leczenia takich zakażeń.

- Odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia dróg moczowych (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4).
- Płucna postać węglik: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

Tabletki Levofloxacin Beximco można także stosować w celu ukończenia leczenia pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu lewofloksacyną podawaną dożylnie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki Levofloxacin Beximco podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Tabletki Levofloxacin Beximco można także stosować w celu ukończenia leczenia pacjentów, u których nastąpiła poprawa p początkowym leczeniu lewofloksacyną podawaną dożylnie; ze względu na biorównoważność postaci pozajelitowej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie lewofloksacyny.

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

Wskazanie	Schemat dawkowania (w zależności od ciężkości zakażenia)	Czas trwania leczenia (w zależności od ciężkości zakażenia)
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10–14 dni
Zaostrzenie przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7–10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7–14 dni
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7–10 dni
Powikłane zakażenia dróg moczowych	500 mg raz na dobę	7–14 dni
Niepowikłane zakażenie pęcherza moczowego	250mg raz na dobę	3 dni
Przewlekłe zakażenie bakteryjne 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 węgliką	500 mg raz na dobę	8 tygodni

Szczególne grupy pacjentów

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

Klirens kreatyniny	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	<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 hemodializa i CAPD) ¹	<i>następnie: 125 mg/48 h</i>	<i>następnie: 125 mg/24 h</i>	<i>następnie: 125 mg/24 h</i>
--	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Lewofloksacyna jest przeciwwskazana do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletki Levofloxacin Beximco należy połykać bez rozgryzania i popijać dostatecznie dużą ilością płynu. Można je podzielić wzdłuż linii podziału, aby dostosować dawkę. Tabletki można przyjmować podczas posiłków lub między posiłkami. Tabletki Levofloxacin Beximco należy zażywać co najmniej dwie godziny przed przyjęciem lub dwie godziny po przyjęciu soli żelaza, soli cynku, leków zobojętniających zawierających magnez lub glin, dydanozyny (tylko preparaty dydanozyny z glinem lub magnezem zawierające środki buforujące) i sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszyć wchłanianie lewofloksacyny (patrz punkt 4.5)

4.3 Przeciwwskazania

Tabletek Levofloxacin Beximco nie należy 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 występowały zaburzenia ścięgien, związane z podawaniem fluorochinolonów,
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu,
- u kobiet w ciąży,
- u kobiet-karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jest bardzo prawdopodobne, że szczepy gronkowca złocistego odporne na metycylinę (MRSA, ang. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) są również odporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. Dlatego zaleca się stosowania lewofloksacyny do leczenia zakażeń wywołanych lub prawdopodobnie wywołanych przez MRSA, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustrojów na lewofloksacynę (i leki przeciwbakteryjne zwykle stosowane w leczeniu zakażeń MRSA zostaną uznane za nieodpowiednie).

Lewofloksacynę można stosować w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli zakażenia te zostały właściwie zdiagnozowane.

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

Płucna postać wąglika. Stosowanie u ludzi opiera się na danych z badań wrażliwości laseczek wąglika (*Bacillus anthracis*) *in vitro* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania u ludzi. Lekarz stosujący kurację powinien zapoznać się krajowymi i (lub) międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia wąglika.

Zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgien może wystąpić rzadko. Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i może prowadzić do zerwania ścięgna. Zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna, czasami dwustronne, może pojawić się w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia lewofloksacyną i zgłaszano je nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów przyjmujących dobową dawkę 1000 mg oraz u pacjentów stosujących kortykosteroidy. U pacjentów w podeszłym wieku należy dostosować dawkę dobową zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Dlatego podczas przyjmowania przez tych pacjentów lewofloksacyny, niezbędny jest ścisły nadzór. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgna, powinien skonsultować się z lekarzem. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgien, należy natychmiast zaprzestać stosowania lewofloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie) chorego ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.8).

*Choroba związana z zakażeniem *Clostridium difficile**

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa i (lub) krwawa, występująca w czasie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby brać pod uwagę tę chorobę u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, w czasie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast zaprzestać stosowania lewofloksacyny i od razu rozpocząć odpowiednie leczenie. Leki hamujące perystaltykę jelit są w tym przypadku przeciwwskazane.

Pacjenci ze skłonnością do drgawek

Chinolony mogą obniżyć próg drgawkowy i drgawki (napady padaczki). Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do drgawek 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 zaprzestać stosowania lewofloksacyny.

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 kuracji lekami przeciwbakteryjnymi z grupy chinolonów. Dlatego, jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest konieczne, należy ściśle obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować jej dawkę (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogące zakończyć się śmiercią (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), sporadycznie po podaniu dawki początkowej (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią takie reakcje, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub uzyskać natychmiastową pomoc od lekarza na ostrym dyżurze, który zastosuje odpowiednie działania ratujące życie.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować, że jeśli wystąpią u nich reakcje obejmujące skórę i (lub) błony śluzowe, należy przed kontynuacją leczenia natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Dysglikemia

Tak jak w przypadku wszystkich chinolonów, zgłaszano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące zwykle u pacjentów z cukrzycą, leczonych jednocześnie doustnymi środkami hipoglikemizującymi (np. glibenklamidem) lub insuliną. Zgłaszano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie nadwrażliwości na światło

Zgłaszano występowanie nadwrażliwości na światło w związku z przyjmowaniem lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Aby zapobiec wystąpieniu objawów nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjent niepotrzebnie nie narażał się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solarium) w czasie leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

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

Reakcje psychiatryczne

U pacjentów otrzymujących chinolony, w tym lewofloksacynę, odnotowano reakcje psychiatryczne. Bardzo rzadko następstwem tych reakcji były myśli samobójcze i zachowania zagrażające bezpieczeństwu pacjenta - czasami nawet po przyjęciu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać podawanie lewofloksacyny i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Zaleca się ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi 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 QT,

- jednoczesne stosowanie leków, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, 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 leków wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u tych osób (patrz punkty 4.2 *Pacjenci w podeszłym wieku*, 4.5, 4.8 i 4.9).

Neuropatia obwodowa

U pacjentów przyjmujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, zgłaszano występowanie obwodowej neuropatii czuciowej i obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, których początek może gwałtowny przebieg (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, należy zaprzestać stosowania lewofloksacyny, aby uniknąć rozwoju nieodwracalnych zmian.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny zgłaszano przypadki martwicy wątroby, aż do śmiertelnej niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpią u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak. jądłowstręt, żółtaczka, ciemny mocz, 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. Przyjmowanie fluorochinolonów przez pacjentów z miastenią może wywołać ciężkie działania niepożądane, w tym zakończone zgonem i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono miastenię.

Zaburzenia widzenia

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

Nadkażenie

Stosowanie lewofloksacyny, szczególnie 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 prątków gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), dlatego w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy może wystąpić wynik fałszywie ujemny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające zawierające magnez lub glin, dydanozyna

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacznie zmniejszone, jeśli podaje się ją razem z solami żelaza, lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez i cynk lub z dydanozyną (tylko preparaty dydanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące). Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów i multiwitamin zawierających cynk wydaje się zmniejszać ich wchłanianie po podaniu doustnym. Zaleca się podawanie preparatów zawierających dwuwartościowe lub trójwartościowe kationy, takie jak sole żelaza, sole cynku lub leki zobojętniające zawierające magnez lub glin, lub dydanozynę (tylko preparaty dydanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące), 2 godziny przed podaniem lub po podaniu lewofloksacyny (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat

Biodostępność lewofloksacyny jest znacznie zmniejszona podczas jednoczesnego podawania z sukralfatem. Jeśli pacjent musi otrzymać zarówno sukralfat, jak i Levofloxacin Beximco, najlepiej podawać sukralfat 2 godziny po podaniu tabletki lewofloksacyny (patrz punkt 4.2).

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyny z teofiliną. Jednak może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego podczas jednoczesnego podawania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy.

Stężenia lewofloksacyny podczas podawania z fenbufenem były o 13% większe niż w podczas stosowania samej lewofloksacyny.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny został zmniejszony przez cymetydynę (o 24%) i probenecyd (o 34%). Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez oba leki wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików nerkowych. Jednak podczas stosowania w badanych dawkach stwierdzono, że statystycznie znamienne różnice w kinetyce nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania lewofloksacyny z lekami, które wpływają na wydzielanie do kanalików nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Inne istotne informacje

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że farmakokinetyka lewofloksacyny nie ulega istotnej klinicznie zmianie, gdy lewofloksacynę podawano jednocześnie z następującymi lekami: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna.

Wpływ lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

Okres półtrwania cyklosporyny zwiększył się o 33% podczas jednoczesnego podawania z lewofloksacyną.

Antagoniści witaminy K

Stwierdzono zwiększanie się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT lub INR) i (lub) krwawienia, niekiedy ciężkie, u pacjentów leczonych lewofloksacyną razem z lekami z grupy antagonistów witaminy K (np. warfaryną). Dlatego należy kontrolować parametry krzepliwości krwi u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów witaminy K (patrz punkt 4.4).

Leki wydłużające odstęp QT

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

Inne istotne informacje

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

Inne formy interakcji

Pokarm

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z pokarmem. Tabletki Levofloxacin Beximco można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jednak ze względu na brak danych z badań u ludzi oraz ponieważ dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek u rozwijającego się organizmu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3)

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Levofloxacin Beximco jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka kobiet karmiących piersią; jednak inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu braku danych z badań u ludzi i ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek u rozwijającego się organizmu, 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 (błądźnikowego), senność, zaburzenia widzenia] mogą wpłynąć na zdolność koncentracji i szybkość reakcji, i dlatego mogą stanowić zagrożenie w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia samochodu i obsługiwanie urządzeń mechanicznych).

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane poniżej oparte są na danych klinicznych oraz danych pochodzących z badań przeprowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie drożdżakami <i>Candida</i> Oporność drobnoustrojów		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia Eozynofilia	Małopłytkowość Neutropenia	Pancytopenia Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	Wstrząs anafilaktyczny ^a Wstrząs rzekomoanafilaktyczny ^a (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	Hiperglikemia Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niepokój Stan splątania Nerwowość	Reakcje psychiczne (z np. omamami, paranoją) Depresja Pobudzenie Niezwyczajne sny Koszmary senne	Zaburzenia psychiczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy	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 Dyskineza

				Zaburzenia pozapiramidowe Brak smaku Omdlenia Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	Przemijająca utrata wzroku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (uczucie wirowania)	Szumy uszne	Utrata słuchu Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania krążenia Arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (zgłaszane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT) Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Skurcz oskrzeli Alergiczne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności	Ból brzucha Niestrawność Wzdęcia Zaparcia		Biegunka – krwawa, która bardzo rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4) Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna, GGTP)	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		Żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem, głównie u pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami (patrz punkt 4.4) Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ^b		Wysypka Świąd Pokrzywka		Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona

		Nadmierna potliwość		Rumień wielopostaciowy Reakcja nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4) Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Ból mięśni	Schorzenia ścięgien (patrz punkt 4.3 i 4.4) w tym zapalenie ścięgien (np. ścięgna Achillesa) Osłabienie siły mięśni, co może być szczególnie ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)	Rabdomioliza Zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4) Zerwanie więzadła Zerwanie mięśnia Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ostra niewydolność nerek (np z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia	Gorączka	Ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej oraz kończynach)

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

^b Czasem mogą wystąpić reakcje śluzówkowo-skórne nawet po przyjęciu tylko pierwszej dawki

Inne niepożądane działania związane ze stosowaniem fluorochinolonów

- Napady porfirii u pacjentów z porfirią.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksykologicznych na zwierzętach i klinicznymi badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać po ostrym przedawkowaniu lewofloksacyny, są objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak dezorientacja, zawroty głowy, zaburzenia świadomości

i napady padaczkowe, wydłużenie odstępu QT oraz reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności oraz nadżerki błon śluzowych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zaobserwowano działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym stan splątania, napady padaczkowe, omamy i drżenie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Należy przeprowadzać monitorowanie EKG, ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT. Można zastosować leki zobojętniające kwas żołądkowy, w celu ochrony błony śluzowej żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CAPD nie są skuteczne 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 jest S-enancjomerem racemicznej substancji czynnej - ofloksacyny.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

Mechanizm oporności

Oporność na lewofloksacynę jest nabywana poprzez wielostopniowy proces celowanej mutacji miejsc w obu typach topoizomerazy II, gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności [powszechne u *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej)] i mechanizm polegający na aktywnym usuwaniu antybiotyku z komórki bakteryjnej, mogą także wpływać na wrażliwość na lewofloksacynę.

Drobnoustroje odporne na lewofloksacynę wykazują oporność również na inne fluorochinolony (oporność krzyżowa). Ze względu na mechanizm działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

Wartości graniczne

EUCAST zaleca wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych, przedstawione w poniższej tabeli testów MIC (mg/l).

Zalecane przez EUCAST wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 2.0, 2012-01-01)

Patogen	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

- 1 Wartości graniczne dla lewofloksacyny dotyczą leczenia dużymi dawkami.
- 2 Może wystąpić niski poziom oporności na fluorochinolony (MIC cyprofloksacyny wynosi 0,12-0,5 mg/l), jednak nie ma dowodów, że ta oporność ma znaczenie kliniczne w zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez *H. influenzae*.
- 3 Szczepy, dla których wartości MIC są większe od wartości granicznych występują bardzo rzadko lub nie zostały jeszcze zaobserwowane. Identyfikacja i testy wrażliwości każdego takiego wyodrębnionego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, wysłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie ma dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych wyodrębnionych szczepów z wartościami MIC większymi od aktualnych wartości granicznych świadczących o oporności, szczepy te należy zgłaszać jako odporne.
- 4 Wartości graniczne odnoszą się do podawanej doustnie dawki 500 mg × 1 do 500 mg × 2 i dawki dożylniej 500 mg × 1 do 500 mg × 2.

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego konieczne jest uzyskanie informacji o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie w czasie leczenia poważnych zakażeń. W razie potrzeby skontaktować się ze specjalistą, gdy lokalne dane o oporności wskazują, że zastosowanie leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń jest wątpliwe.

<u>Gatunki zwykle wrażliwe</u>
<i>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</i>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> - wrażliwy na metycylinę
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus spp.</i> , grupy C i G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus para-influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>

Bakterie beztlenowe*Peptostreptococcus***Inne***Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila 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-ujemny**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***Szczepy o oporności naturalnej*****Aerobic Gram-positive bacteria****Enterococcus faecium*

[#] Jest wysoce prawdopodobne, że gronkowiec złocisty oporny na metycylinę jest równocześnie oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne wchłaniania

Wchłanianie

Podana doustnie lewofloksacyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi 99-100%.

Pokarm ma niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Stan równowagi zostaje osiągnięty w ciągu 48 godzin po podaniu dawki 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dystrybucja

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

Średnia objętość dystrybucji lewofloksacyny wynosi około 100 l, po jednorazowym 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 moczu. Jednak lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

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

Wydalanie

Po doustnym i dożylnym podaniu lewofloksacyny, jest ona usuwana z osocza dość powoli ($t_{1/2}$: 6-8 h). Wydalana jest 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 podawanie doustne i dożylne można stosować zamiennie.

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zaburzenia czynności nerek wpływają na farmakokinetykę 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
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice związane z płcią

Analizy obejmujące osobno mężczyzn i kobiety wykazały małe lub bardzo małe zależności od płci różnice w farmakokinetyce 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 farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, genotoksyczności, 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 działania na organizm matki.

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

Badania na myszach wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazała żadnego potencjalnego wpływu genotoksycznego w testach fotomutagenności, a badania fotorakotwórczości 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

Rdzeń

Krospowidon (typu B)

Powidon K30

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 5 cps

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku
Opakowanie zawiera: 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N R Pharma Limited
152/No9, Naxxar Road,
San Gwann SGN 9030, Malta.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO