

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levalox, 250 mg, tabletki powlekane

Levalox, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 250 mg lewofloksacyny (*levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg lewofloksacyny (*levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

	250 mg, tabletki powlekane	500 mg, tabletki powlekane
żółcień pomarańczowa (E 110)	0,02 mg/tabletkę	0,038 mg/tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

250 mg: różowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału o wymiarach: 13,7 mm x 6,7 mm i grubości: 3,8 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

500 mg: pomarańczowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału o wymiarach: 19,3 mm x 7,8 mm i grubości: 5,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Levalox jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu wymienionych poniżej 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 przypadku wymienionych poniżej zakażeń, Levalox należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok
- Ostre nasilenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Niepowikłane zakażenia pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4)

Produkt leczniczy Levalox może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Levalox podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Produkt leczniczy Levalox w postaci tabletek powlekanych może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną; ze względu na biorównoważność postaci dożylnej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu leczniczego Levalox:

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

Wskazanie	Dawka dobową <i>(w zależności od ciężkości zakażenia)</i>	Czas trwania leczenia <i>(w zależności od ciężkości zakażenia)</i>
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10 - 14 dni
Ostre nasilenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7 - 10 dni
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
Niepowikłane zakażenia pęcherza moczowego	250 mg raz na dobę	3 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 węgliką	500 mg raz na dobę	8 tygodni

Szczególne grupy pacjentów

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

	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Klirens kreatyniny	pierwsza dawka: 250 mg	pierwsza dawka: 500 mg	pierwsza dawka: 500 mg
50 - 20 ml/min	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 250 mg/24 h	następnie: 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	następnie: 125 mg/48 h	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 125 mg/12 h

<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie i CADO) ¹	następnie: 125 mg/48 h	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 125 mg/24 h
--	------------------------	------------------------	------------------------

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż linii podziału w celu dostosowania dawki. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub dwie godziny po przyjęciu soli żelaza, soli cynku, leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez lub glin, lub didanozyny (tylko preparaty didanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące) i sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie lewofloksacyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Lewofloksacyny w postaci tabletek powlekanych 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 występowało zapalenie ściegna, związane ze stosowaniem 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

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

Jest bardzo prawdopodobne, że metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (ang. MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 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 (i zwykle stosowane leki przeciwbakteryjne w leczeniu zakażeń MRSA są uważane 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. Lekarze powinni brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

Płucna postać wąglika: stosowanie u ludzi opiera się na wynikach badań wrażliwości *Bacillus anthracis in vitro* 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 wąglika.

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

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 lewofloksacyną a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu miąższowego, u pacjentów otrzymujących dawki dobowe lewofloksacyny 1000 mg 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 lewofloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej po przyjęciu fluorochinolonów. 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 ryzyka lub stanów 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
- tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- 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 poinformować pacjentów, że jeśli wystąpi u nich nagły ból brzucha, pleców lub klatki piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza na 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.

Choroba związana z Clostridium difficile

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas leczenia lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby rozważyć tę diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka w trakcie leczenia 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 są w tej sytuacji przeciwwskazane.

Pacjenci ze skłonnością do drgawek

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 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 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 lekami przeciwbakteryjnymi z grupy chinolonów. Dlatego, 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 dostosować dawkę lewofloksacyny (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogące zakończyć się śmiercią (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią takie reakcje, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem pogotowia ratunkowego, który wdroży 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 pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz należy ich ściśle obserwować. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia lewofloksacyną, jeżeli w związku ze stosowaniem lewofloksacyny u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS.

Dysglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, zgłaszano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące częściej u osób w podeszłym wieku, zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. Zgłaszano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Jeśli pacjent zgłasza zaburzenia stężenia glukozy we krwi, należy natychmiast przerwać leczenie lewofloksacyną oraz należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego.

Zapobieganie nadwrażliwości na światło

W trakcie leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (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) podczas leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

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 krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiatryczne

Zgłaszano występowanie reakcji psychiatrycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. 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, to w momencie pojawienia się pierwszych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjenta należy pouczyć, aby skontaktował się z lekarzem przepisującym ten produkt w celu uzyskania porady. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego 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 np:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT,
- jednoczesne stosowanie leków, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwartmicyjne 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 leków wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność u tych pacjentów stosując 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, w tym lewofloksacynę, 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 pojawiają się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (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). Pacjenta należy pouczyć, 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. Ciężkie działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu, w tym zakończone zgonem 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.

Ostre zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących lewofloksacynę może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów, u których występują nudności, złe samopoczucie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ostry ból brzucha lub wymioty należy poddać natychmiastowej ocenie lekarskiej. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny; w przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać leczenia lewofloksacyną. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera barwnik, żółcień pomarańczową (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na lewofloksacynę

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas solny w żołądku zawierające magnez lub glin, didanozyna

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacznie zmniejszone, jeśli lewofloksacynę w postaci tabletek powlekanych podaje się razem z solami żelaza lub lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi magnez lub glin, lub z didanozyną (tylko preparaty didanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące). Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów i multiwitamin zawierających cynk, wydaje się zmniejszać ich wchłanianie doustne. Zaleca się, aby nie przyjmować preparatów zawierających kationy dwu- lub trójwartościowe, takich jak: sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas solny w żołądku zawierające magnez lub glin, czy didanozynę (tylko preparaty didanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące) w ciągu 2 godzin przed przyjęciem

lub po przyjęciu lewofloksacyny w postaci tabletek powlekanych (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat

Biodostępność lewofloksacyny w postaci tabletek powlekanych jest znacznie zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania z sukralfatem. Jeżeli pacjent stosuje jednocześnie sukralfat i lewofloksacynę, powinien przyjmować sukralfat 2 godziny po przyjęciu lewofloksacyny (patrz punkt 4.2).

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 lekami obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

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

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny był zmniejszony przez cymetydynę (o 24%) i probenecyd (o 34%). Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez oba leki 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 lekami wpływającymi na wydzielanie do kanalików nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Inne istotne informacje

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

Wpływ lewofloksacyny na inne leki

Cyklosporyna

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

Antagoniści witaminy K

Zgłaszano zwiększanie się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, niekiedy ciężkie, u pacjentów przyjmujących lewofloksacynę 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 przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwartymiczne 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 farmakokinetykę teofiliny (która jest wskaźnikowym substratem CYP1A2), co świadczy o tym, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

Inne rodzaje interakcji

Pokarm

Brak klinicznie istotnych interakcji z pokarmem. Dlatego lewofloksacynę w postaci tabletek powlekanych 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). Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie lewofloksacyny jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka kobiet karmiących piersią; jednakże inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz 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

Lewofloksacyna wywiera niewielki lub umiarkowany 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.

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

	Często	Niezbym często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia grzybicze, w tym <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 rzekomoanafilaktyczny ^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*	Bezsenność	Niepokój Stan splątania Nerwowość	Reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoja) Depresja Pobudzenie Niezwyczajne sny Koszmary senne Majaczenie	Zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego*	Ból głowy Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Senność Drżenie 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) Zapalenie naczyńówki
Zaburzenia ucha i błędnika*		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	Szumy uszne	Utrata słuchu Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca**			Tachykardia Palpitacje	Częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca 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**	Zapalenie żył (dotyczy tylko postaci do podawania dożylnego)		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 rzekomoblioniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4) Zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGTP)	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		Wysypka Świąd Pokrzywka Nadmierna potliwość	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4) Rumień trwały polekowy	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevens-Johnsona Rumień wielopostaciowy Reakcje 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	Zaburzenia dotyczące ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) Osłabienie siły mięśniowej, 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*	Reakcja w miejscu infuzji (ból, zaczerwienienie) (dotyczy tylko postaci do podawania dożylnego)	Astenia	Gorączka	Ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)
---	---	---------	----------	--

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

^bReakcje dotyczące błon śluzowych 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 leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

** 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

Objawy

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania lewofloksacyny w postaci tabletek powlekanych, są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe, wydłużenie odstępu QT oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

Po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu obserwowano objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, obejmujące stan splątania, drgawki, omamy i drżenie.

Postępowanie przy przedawkowaniu

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe. Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT, należy kontrolować zapis EKG. Można zastosować leki zobojętniające w celu ochrony błony śluzowej żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CADO 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 w obu typach topoizomerazy II, gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (powszechne u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizm aktywnego usuwania z komórki mogą również wpływać na wrażliwość na lewofloksacynę.

Drobnoustroje odporne na lewofloksacynę wykazują oporność również na inne fluorochinolony (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 MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od wrażliwych przy zwiększonej ekspozycji i wrażliwe przy zwiększonej ekspozycji od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej stężenia MIC [mg/l].

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 10.0, 01.01.2020):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
Enterobacterales	≤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 aureus</i> koagulazo-ujemne gronkowce	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupy A,B,C,G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l

<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
wartości graniczne farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (niezwiązane z konkretnym gatunkiem)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<p>1. Tylko niepowikłane zakażenia dróg moczowych. 2. Wrażliwość można wywnioskować na podstawie wrażliwości na cyprofloksacynę.</p>		

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

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus oporny na metycylinę
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, grupa C i G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

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

Bakterie beztlenowe

Peptostreptococcus

Inne

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

Gatunki, wśród których może wystąpić problem 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

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides fragilis

Gatunki o oporności wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę prawdopodobnie jest także oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

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

Dystrybucja

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

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

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu 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 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 h).

Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki). Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił 175 +/- 29,2 ml/min.

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

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg

Cl _{cr} [ml/min]	<20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice związane z płcią

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań 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 chromosomowe w hodowli *in vitro* komórek płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoizomerazy II. Badania *in vivo* (test mikrojąderkowy, wymiana siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza
Krospowidon (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6cP
Hypromeloza 3cP
Makrogol 4000
Indygokarmin (E 132), lak
Żółcień pomarańczowa (E 110), lak
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w tabletkach powlekanych 500 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 1, 5, 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg: pozwolenie nr 22506

500 mg: pozwolenie nr 22507

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.06.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.06.2020 r.

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

18.01.2024