

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Levofloxacin Sanovel, 500 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletkę powlekana zawiera 512,46 mg lewofloksacyny półwodnej, co odpowiada 500 mg lewofloksacyny jako substancji czynnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Błada żółtawo-pomarańczowa podłużna tabletkę powlekana z linią podziału.

Tabletkę można podzielić na połowy.

## **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Tabletki Levofloxacin Sanovel wskazane są do leczenia następujących zakażeń o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym u dorosłych pacjentów, o ile spowodowane są one przez mikroorganizmy wrażliwe na lewofloksacynę (patrz punkty 5.1 i 4.4):

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (odpowiednio rozpoznane zgodnie z krajowymi i/lub lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych, w sytuacji, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych typowo zalecanych w leczeniu pierwszego rzutu takiego zakażenia uznane jest za nieodpowiednie lub gdy leki te okazały się nieskuteczne).
- Ostre bakteryjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (odpowiednio rozpoznane zgodnie z krajowymi i/lub lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych, w sytuacji, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych typowo zalecanych w leczeniu pierwszego rzutu takiego zakażenia uznane jest za nieodpowiednie lub gdy leki te okazały się nieskuteczne).
- Pozaszpitalne zapalenie płuc (w sytuacji, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych typowo zalecanych w leczeniu pierwszego rzutu takiego zakażenia uznane jest za nieodpowiednie).
- Powikłane zakażenia dróg moczowych włącznie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek.
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia różni się w zależności od przebiegu choroby (patrz tabela poniżej). Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, tabletki Levofloxacin Sanovel należy podawać przez co najmniej 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki lub po uzyskaniu dowodu eradykacji bakterii.

### Dawkowanie

Dla produktu Levofloxacin Sanovel zalecane jest następujące dawkowanie:

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

| Wskazanie  | Schemat dawkowania dobowego<br>(w zależności od ciężkości)          | Czas trwania leczenia |
|--|---|-----------------------|
| Ostre bakteryjne zapalenie zatok   | 500 mg raz na dobę  | 10 - 14 dni           |
| Ostre bakteryjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli                   | 250 do 500 mg raz na dobę   | 7 - 10 dni            |
| Pozaszpitalne zapalenie płuc   | 500 mg raz lub dwa razy na dobę                                     | 7 - 14 dni            |
| Powikłane zakażenia dróg moczowych włącznie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek | 250 mg raz na dobę <sup>1</sup>                                     | 7 - 10 dni            |
| Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego                             | 500 mg raz na dobę  | 28 dni                |
| Zakażenia skóry i tkanek miękkich  | 250 mg raz na dobę lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę <sup>2</sup> | 7 - 14 dni            |

<sup>1,2</sup> Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki w przypadku ciężkiego zakażenia, zwracając też szczególną uwagę na dostępne informacje na temat oporności na lewofloksacynę.

<sup>1</sup> Z uwagi na narastającą oporność *E. Coli* należy rozważyć dawkę 500 mg/dobę.

<sup>2</sup> Z uwagi na narastającą oporność gronkowców należy rozważyć dawkę 500 mg dwa razy na dobę.

### Specjalne populacje

*Pacjenci z upośledzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min)*

|   | Schemat dawkowania                   |                                      |                                      |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|   | 250 mg/24 godz.                      | 500 mg/24 godz.                      | 500 mg/12 godz.                      |
| <b>Klirens kreatyniny</b>                                   | <i>Pierwsza dawka:</i> 250 mg        | <i>Pierwsza dawka:</i> 500 mg        | <i>Pierwsza dawka:</i> 500 mg        |
| 50-20 ml/min  | <i>następnie:</i><br>125 mg/24 godz. | <i>następnie:</i><br>250 mg/24 godz. | <i>następnie:</i><br>250 mg/12 godz. |
| 19-10 ml/min  | <i>następnie:</i><br>125 mg/48 godz. | <i>następnie:</i><br>125 mg/24 godz. | <i>następnie:</i><br>125 mg/12 godz. |
| < 10 ml/min<br>(włącznie z hemodializą i CADO) <sup>1</sup> | <i>następnie:</i><br>125 mg/48 godz. | <i>następnie:</i><br>125 mg/24 godz. | <i>następnie:</i><br>125 mg/24 godz. |

<sup>1</sup> Nie ma wymogu podawania dodatkowych dawek po przeprowadzeniu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO).

### *Pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania, bowiem lewofloksacyna nie jest metabolizowana w wątrobie w znaczącym stopniu, a wydalana jest głównie przez nerki.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z wyjątkiem uwzględnienia ewentualnego zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4, „Wydłużenie odstępu QT”).

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Levofloxacin Sanovel jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3)).

#### Sposób podawania

Tabletki Levofloxacin Sanovel należy połączyć bez rozgryzania czy kruszenia, popijając je odpowiednią ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż linii podziału, aby dostosować się do zaleczonego dawkowania. Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub między posiłkami. Tabletki Levofloxacin Sanovel należy przyjmować co najmniej dwie godziny przed i dwie godziny po podaniu soli żelaza, leków neutralizujących kwas żołądkowy lub sukralfatu, bowiem w przeciwnym razie może dojść do zmniejszenia wchłaniania leku (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie wolno stosować tabletek Levofloxacin Sanovel:

- u pacjentów nadwrażliwych na lewofloksacynę lub inne chinolony, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z padaczką,
- u pacjentów z zaburzeniami ściegien w związku z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie,
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (do wieku 18 lat),
- w okresie ciąży,
- u kobiet karmiących piersią.

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

W większości przypadków ciężkiego pneumokokowego zapalenia płuc produkt Levofloxacin Sanovel może nie stanowić optymalnego leczenia.

Zakażenia szpitalne wywołane przez *P. aeruginosa* mogą wymagać leczenia skojarzonego.

#### *Szczepy Staphylococcus aureus odporne na metycylinę (MRSA)*

Szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę są najprawdopodobniej odporne również na fluorochinolony, w tym na lewofloksacynę. W związku z tym lewofloksacyna nie jest zalecana do leczenia rozpoznanych lub podejrzewanych zakażeń MRSA, chyba że testy laboratoryjne potwierdzą wrażliwość danego mikroorganizmu na lewofloksacynę.

#### *Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna*

W rzadkich przypadkach może wystąpić zapalenie ścięgna. Obejmuje ono najczęściej ścięgno Achillesa i może doprowadzić do jego zerwania. Zapalenie i zerwanie ścięgna, niekiedy obustronne, może wystąpić w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia, było też obserwowane nawet kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia i zerwania ścięgna wzrasta u pacjentów w wieku ponad 60 lat i pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy. W związku z tym konieczna jest dokładna obserwacja takich pacjentów, jeżeli przyjmują produkt Levofloxacin Sanovel. Każdy pacjent powinien skonsultować się ze swoim lekarzem w razie wystąpienia objawów zapalenia ścięgna. W razie podejrzenia zapalenia ścięgna należy natychmiast przerwać podawanie produktu Levofloxacin Sanovel i zastosować odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie) zajętego ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.8).

#### *Choroba związana z Clostridium difficile*

Biegunka, szczególnie ciężka, uporczywa i/lub krwawa, występująca podczas lub po leczeniu produktem Levofloxacin Sanovel (także kilka tygodni po leczeniu) może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD). Ciężkość CDAD może wahać się od łagodnej do zagrażającej życiu, jej najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). W związku z tym istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjenta, u którego podczas lub po leczeniu produktem Levofloxacin Sanovel wystąpi ciężka biegunka. W razie podejrzenia lub potwierdzenia CDAD należy natychmiast przerwać leczenie produktem Levofloxacin Sanovel i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. W takich okolicznościach klinicznych przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę.

#### *Pacjenci ze skłonnością do napadów padaczkowych*

Chinolony mogą obniżyć próg drgawkowy i wywołać napad padaczkowy. Produkt Levofloxacin Sanovel jest przeciwwskazany u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie jak inne chinolony, powinien być stosowany z wyjątkową ostrożnością u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub przyjmujących jednocześnie leki obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego należy przerwać leczenie lewofloksacyną (patrz punkt 4.8).

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

Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym zaburzeniem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej podczas leczenia antybiotykami chinolonowymi, w związku z czym u pacjentów takich lewofloksacynę należy stosować z ostrożnością.

#### *Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek*

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dawka produktu Levofloxacin Sanovel powinna być odpowiednio dostosowana u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Lewofloksacyna może wywołać poważną, potencjalnie prowadzącą do zgonu, reakcję nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), która niekiedy może wystąpić po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się ze swoim lekarzem lub lekarzem pogotowia ratunkowego/szpitalnego oddziału ratunkowego, który wdroży odpowiednie leczenie doraźne.

#### *Dysglikemia*

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, istnieją doniesienia o przypadkach zaburzeń stężenia glukozy we krwi, obejmujących zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię, zwykle u pacjentów z cukrzycą przyjmujących jednocześnie doustny lek przeciwcukrzycowy (np. glibenklamid) lub insulinę. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi u takich pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.8).

#### *Zapobieganie fotonadwrażliwości*

Doniesiono o przypadkach fotonadwrażliwości przy stosowaniu lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci unikali niepotrzebnej ekspozycji na silne światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UV (np. solarium), aby zapobiec wystąpieniu fotonadwrażliwości.

#### *Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K*

Z uwagi na możliwy wzrost wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i/lub wystąpienia krwawienia u pacjentów przyjmujących produkt Levofloxacin Sanovel w połączeniu z antagonistą witaminy K (np. warfaryną), należy kontrolować wartości parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów przyjmujących jednocześnie te leki (patrz punkt 4.5).

### *Reakcje psychotyczne*

Donoszono o występowaniu reakcji psychotycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te rozwinęły się do myśli samobójczych i zachowań zagrażających własnemu bezpieczeństwu, niekiedy tylko po pojedynczej dawce lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia takich reakcji u pacjenta należy przerwać leczenie lewofloksacyną i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Zaleca się ostrożność przy stosowaniu lewofloksacyny u pacjentów psychotycznych lub pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

### *Wydłużenie odstępu QT*

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu fluorochinolonów, włącznie z lewofloksacyną, u pacjentów za znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, jak na przykład:

- wrodzony zespół długiego QT,
- jednoczesne stosowanie leków, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy czy leki przeciwpsychotyczne),
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia),
- podeszły wiek,
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, rzadkoskurcz).

(Patrz punkt 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku”, punkt 4.5, punkt 4.8 i punkt 4.9).

### *Neuropatia obwodowa*

Donoszono o przypadkach obwodowej neuropatii czuciowej i obwodowej neuropatii ruchowej u pacjentów przyjmujących fluorochinolony, włącznie z lewofloksacyną, której początek może być nagły (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia u pacjenta objawów neuropatii należy przerwać leczenie lewofloksacyną, aby zapobiec rozwinięciu się neuropatii do stanu nieodwracalnego.

### *Opioidy*

U pacjentów przyjmujących lewofloksacynę test na zawartość opioidów w moczu może dać wynik fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku testu przy użyciu bardziej swoistej metody.

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Odnotowano przypadki martwicy wątroby włącznie z przypadkami zagrażającej życiu niewydolności wątroby w związku z leczeniem lewofloksacyną, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjentów o konieczności przerwania leczenia i skontaktowania się ze swoim lekarzem w razie pojawienia się objawów choroby wątroby, takich jak jadalność, żółtaczka, ciemny kolor moczu, świąd lub tkliwy brzuch.

### *Zaostrzenie miastonii*

Lewofloksacyna powinna być stosowana w ostrożnością u pacjentów z miastenią w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### *Nadkażenie*

Podobnie jak przy innych antybiotykach, stosowanie lewofloksacyny, zwłaszcza przedłużone, może doprowadzić do nadmiernego rozwoju niewrażliwych mikroorganizmów. Niezbędna jest częsta ocena stanu pacjenta. W razie wystąpienia nadkażenia podczas leczenia, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

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

### Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Levofloxacin Sanovel

*Sole żelaza, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin*

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacznie zmniejszone przy przyjmowaniu produktu Levofloxacin Sanovel jednocześnie z solami żelaza lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy zawierającymi magnez lub glin. Zaleca się, aby nie przyjmować produktów zawierających kationy dwu- lub trójwartościowe, takie jak sole żelaza czy leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin w ciągu 2 godzin przed i 2 godzin po przyjęciu produktu Levofloxacin Sanovel (patrz punkt 4.2). Nie stwierdzono żadnych interakcji z węglanem wapnia.

#### *Sukralfat*

Biodostępność produktu Levofloxacin Sanovel jest znacznie zmniejszona przy jednoczesnym podawaniu z sukralfatem. Jeżeli pacjent przyjmuje jednocześnie sukralfat i Levofloxacin Sanovel, najlepiej jest przyjmować sukralfat 2 godziny po przyjęciu produktu Levofloxacin Sanovel (patrz punkt 4.2).

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

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednakże w razie jednoczesnego podawania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

Stężenie lewofloksacyny podawanej jednocześnie z fenbufenem było o około 13% większe, niż przy podawaniu samej lewofloksacyny.

#### *Probenecyd i cymetydyna*

Probenecyd i cymetydyna mają statystycznie znamienne wpływ na eliminację lewofloksacyny.

Klirens nerkowy lewofloksacyny jest zmniejszany przez cymetydynę (24%) i probenecyd (34%).

Przyczyną tego jest zdolność obu leków do hamowania wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików nerkowych. Jednakże przy stosowaniu dawek ocenianych w tym badaniu statystycznie znamienne różnice w kinetyce nie mają praktycznie znaczenia klinicznego.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu lewofloksacyny z lekami wpływającymi na wydzielanie do kanalików nerkowych, takich jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

#### *Inne istotne informacje*

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

#### Wpływ produktu Levofloxacin Sanovel na inne produkty lecznicze

##### *Cyklosporyna*

Okres półtrwania cyklosporyny jest zwiększony o 33% przy jednoczesnym podawaniu z lewofloksacyną.

##### *Antagoniści witaminy K*

Donoszono o zwiększeniu wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i/lub występowaniu krwawień, które mogły być poważne, u pacjentów przyjmujących lewofloksacynę w połączeniu z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). W związku z tym u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

##### *Leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT*

Lewofloksacyna, podobnie jak inne fluorochinolony, powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwartmyczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy czy leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkt 4.4 „Wydłużenie odstępu QT”).

## Inne rodzaje interakcji

### *Posiłki*

Nie ma klinicznie istotnych interakcji z pożywieniem. W związku z tym produkt Levofloxacin Sanovel można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

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

### Ciąża

Produkt ten jest przeciwwskazany w ciąży. Badania rozrodczości na zwierzętach nie wskazują na szczególne zagrożenie. Jednakże wobec braku danych pochodzących od ludzi i potwierdzone eksperymentalnie ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek w rosnących organizmach, nie wolno stosować produktu Levofloxacin Sanovel u kobiet w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Laktacja

Produkt ten jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią. Wobec braku danych pochodzących od ludzi i potwierdzone eksperymentalnie ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek w rosnących organizmach, nie wolno stosować produktu Levofloxacin Sanovel u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem tego produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność, zaburzenia wzroku) mogą upośledzać koncentrację i zdolność pacjenta do reakcji, w związku z czym mogą stanowić zagrożenie w sytuacjach, w których cechy te mają szczególne znaczenie (np. przy prowadzeniu pojazdu lub obsłudze maszyny).

## **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe informacje oparte są na danych z badań klinicznych obejmujących łącznie ponad 8300 pacjentów oraz obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstości występowania określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10.000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| <b>Grupa układowo-narządowa</b>    | <b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt;1/10</math>)</b> | <b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt;1/100</math>)</b> | <b>Rzadko (<math>1/10.000</math> do <math>&lt;1/1000</math>)</b> | <b>Bardzo rzadko (<math>&lt;1/10.000</math>)</b> | <b>Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze |  | Zakażenia grzybicze<br>Oporność patogenów                                  |  |  |  |



| <b>Grupa układowo-narządowa</b>     | <b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt;1/10</math>)</b> | <b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt;1/100</math>)</b> | <b>Rzadko (<math>1/10.000</math> do <math>&lt;1/1000</math>)</b>  | <b>Bardzo rzadko (<math>&lt;1/10.000</math>)</b> | <b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>   |
|-------------------------------------|--|--|---|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |  | Leukopenia<br>Eozynofilia  | Trombocytopenia<br>Neutropenia  |  | Pancytopenia<br>Agranulocytoza<br>Niedokrwistość hemolityczna  |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |  |  | Obrzęk naczynioruchowy<br>Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)   |  | Wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup><br>Wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>a</sup> (patrz punkt 4.4)  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |  | Jadłowstręt  | Hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)  |  | Hiperglikemia (patrz punkt 4.4)  |
| Zaburzenia psychiczne               | Bezsenna   | Lęk<br>Stan splątania<br>Nerwowość   | Reakcje psychotyczne (np. omamy, paranoja)<br>Depresja<br>Pobudzenie<br>Patologiczne marzenia senne<br>Koszmary senne |  | Reakcje psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi własnemu bezpieczeństwu włącznie z myślami lub próbami samobójczymi (patrz punkt 4.4)  |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Ból głowy<br>Zawroty głowy                                       | Senność<br>Drżenie mięśniowe<br>Zaburzenia smaku                           | Drgawki (patrz punkty 4.3 i 4.4).<br>Parestezja   |  | Obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4)<br>Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4)<br>Zaburzenia węchu włącznie z brakiem węchu<br>Dyskinezja<br>Zaburzenia pozapiramidowe<br>Brak smaku<br>Omdlenie |
| Zaburzenia oka                      |  |  | Zaburzenia wzroku, takie jak nieostre widzenie  |  | Przejściowa utrata wzroku  |
| Zaburzenia ucha i błędnika          |  | Silne zawroty głowy  | Dzwonienie w uszach   |  | Utrata słuchu<br>Upośledzenie słuchu   |

| Grupa układowo-narządowa                                       | Często ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )  | Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $<1/100$ )                 | Rzadko ( $1/10.000$ do $<1/1000$ ) | Bardzo rzadko ( $<1/10.000$ ) | Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)   |
|--|---|--|------------------------------------|-------------------------------|---|
| Zaburzenia serca   |   |  | Częstoskurcz                       |                               | Arytmia komorowa i zaburzenia <i>torsade de pointes</i> (obserwowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie QT w EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9)          |
| Zaburzenia naczyniowe  | <i>Dotyczy tylko postaci dożylnej:</i><br>Zapalenie żył                         |  | Niedociśnienie                     |                               |   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |   | Duszność   |                                    |                               | Skurcz oskrzeli<br>Alergiczne zapalenie płuc  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka<br>Wymioty<br>Nudności   | Ból w jamie brzusznej<br>Niestrawność<br>Wzdęcia<br>Zaparcie |                                    |                               | Biegunka krwotoczna, która w bardzo rzadkich przypadkach może być objawem zapalenia jelit, włącznie z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego (patrz punkt 4.4)<br>Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT/AST, fosfataza alkaliczna, GGT) | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi                      |                                    |                               | Żółtaczka i poważne uszkodzenie wątroby włącznie z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą (patrz punkt 4.4).<br>Zapalenie wątroby                  |

| Grupa układowo-narządowa                          | Często ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )  | Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $<1/100$ )         | Rzadko ( $1/10.000$ do $<1/1000$ )   | Bardzo rzadko ( $<1/10.000$ ) | Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)   |
|---|---|--|--|-------------------------------|---|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <sup>b</sup> |   | Wysypka<br>Świąd<br>Pokrzywka<br>Nadmierna potliwość |  |                               | Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka<br>Zespół Stevensa-Johnsona<br>Rumień wielopostaciowy<br>Reakcja fotonadwrażliwości (patrz punkt 4.4)<br>Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń<br>Zapalenie jamy ustnej |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |   | Ból stawów<br>Ból mięśniowy                          | Zaburzenia ścięgien (patrz punkt 4.3 i 4.4) włącznie z zapaleniem ścięgna (np. ścięgna Achillesa)<br>Osłabienie mięśni, które może być szczególnie istotne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4) |                               | Rabdomioliza<br>Zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4)<br>Przerwanie mięśnia<br>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       | <i>Dotyczy tylko postaci dożylnnej:</i><br>Reakcja w miejscu wlewu (ból, zaczerwienienie) | Astenia  | Gorączka   |                               | Ból (włącznie z bólem pleców, klatki piersiowej i kończyn)  |

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

<sup>b</sup> Reakcje ze strony skóry i błon śluzowych mogą niekiedy wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki.

Inne działania niepożądane związane z podawaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

#### 4.9 Przedawkowanie

Opierając się na badaniach toksyczności na zwierzętach oraz klinicznych badaniach farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najistotniejsze objawy, jakich można oczekiwać w następstwie ostrego przedawkowania produktu Levofloxacin Sanovel to objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości i napady drgawkowe, wydłużenie odstępu QT oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

W razie przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe. Należy włączyć monitorowanie EKG z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT. Można zastosować leki zobojętniające w celu ochrony śluzówki żołądka. Hemodializa, włącznie z dializą otrzewnową i CADO, jest nieskuteczna w eliminacji lewofloksacyny z organizmu.

Nie ma swoistej odtrutki.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w zakażeniach, leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, chinolony, fluorochinolony

Kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z klasy fluorochinolonów, stanowi enancjomer S(-) racemicznej substancji leczniczej ofloksacyny.

#### Mechanizm działania

Lewofloksacyna, jako fluorochinolon przeciwbakteryjny, działa na kompleks DNA-DNA-gyraza oraz topoisomerazę IV.

#### Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Stopień aktywności przeciwbakteryjnej lewofloksacyny zależy od stosunku maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{maks}$ ) lub pola pod krzywą (AUC) i minimalnego stężenia hamującego (MIC).

#### Mechanizm oporności

Głównym mechanizmem powstawania oporności jest mutacja w *gyr-A*. W badaniach *in vitro* wykazano oporność krzyżową między lewofloksacyną i innymi fluorochinolonami.

Z uwagi na mechanizm działania generalnie nie występuje oporność krzyżowa pomiędzy lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

#### Wartości graniczne

Zalecane przez EUCAST wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające mikroorganizmy wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych podane są w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC (mg/l).

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (20.06.2006 r.):

| Patogen                    | Wrażliwy | Oporny   |
|----------------------------|----------|----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>  | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Pseudomonas</i> spp.    | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Acinetobacter</i> spp.  | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

|  |          |          |
|--|----------|----------|
| <i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>                                   | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>                                    | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>H. influenzae, M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>                  | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| Wartości graniczne niezwiązane z konkretnym gatunkiem <sup>3</sup> | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

<sup>1</sup>wartość graniczna wrażliwy/średnio wrażliwy została zwiększona z 1,0 do 2,0 w celu uniknięcia rozkładu wartości MIC szczepów dzikich. Wartości graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami.

<sup>2</sup>Szczepy o wartościach MIC powyżej wartości granicznej wrażliwy/średnio wrażliwy są bardzo rzadkie lub do tej pory niezaobserwowane. Identyfikacja i test wrażliwości działania przeciwbakteryjnego dla każdego takiego izolatu muszą być powtórzone, a w razie potwierdzenia wyniku należy przesłać izolat do laboratorium referencyjnego.

<sup>3</sup>Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały ustalone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla konkretnych gatunków. Odnoszą się one tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości granicznych, i nie są przeznaczone do stosowania wobec gatunków, dla których testy wrażliwości nie są zalecane, ani wobec gatunków, co do których nie ma wystarczających dowodów, że stanowią dobry cel terapeutyczny (*Enterococcus, Neisseria*, Gram-ujemne beztlenowce).

Wartości graniczne MIC zalecane przez CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, dawniej NCCLS) dla lewofloksacyny, odróżniające mikroorganizmy wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych podane są w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC (µg/ml) lub metodą krążkowo-dyfuzyjną (średnica strefy [mm] z użyciem krążków z lewofloksacyną w dawce 5 µg).

Zalecane przez CLSI wartości graniczne MIC i oznaczone metodą krążkowo-dyfuzyjną dla lewofloksacyny (M100-S17, 2007)

| <b>Patogen</b>   | <b>Wrażliwy</b>      | <b>Oporny</b>        |
|--|----------------------|----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                  | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| Nie <i>Enterobacteriaceae</i>                              | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                  | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                        | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                                 | ≤ 1 µg/ml<br>≥ 19 mm | ≥ 4 µg/ml<br>≤ 15 mm |
| <i>Enterococcus</i> spp.                                   | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>H. influenzae</i><br><i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup> | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm |                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                            | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |

|                               |                      |                      |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| Paciorkowce beta-hemolizujące | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|

<sup>1</sup> Brak lub rzadkie występowanie szczepów opornych uniemożliwia zakwalifikowanie dowolnych otrzymanych wyników inaczej niż „wrażliwy”. W przypadku szczepów sugerujących kategorię „niewrażliwy”, wyniki identyfikacji mikroorganizmu i testu wrażliwości powinny być potwierdzone przez laboratorium referencyjne z użyciem referencyjnej metody rozcieńczeń CLSI.

### Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej

Występowanie oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w razie leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa.

### **Często wrażliwe gatunki**

#### Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Szczepy *Staphylococcus aureus*\* wrażliwe na metycylinę  
*Staphylococcus saprophyticus*  
Paciorkowce, grupa C i G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae* \*  
*Streptococcus pyogenes* \*

#### Gram-ujemne bakterie tlenowe

*Burkholderia cepacia*<sup>§</sup>  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae* \*  
*Haemophilus para-influenzae* \*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae* \*  
*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, w przypadku których problem może stanowić nabyta oporność**

#### Gram-dodatnie bakterie tlenowe

*Enterococcus faecalis*\*  
Szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę

Gronkowce koagulazo-dodatnie

Gram-ujemne bakterie tlenowe

*Acinetobacter baumannii* \*

*Citrobacter freundii* \*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter agglomerans*

*Enterobacter cloacae* \*

*Escherichia coli* \*

*Morganella morganii* \*

*Proteus mirabilis* \*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa* \*

*Serratia marcescens* \*

Bakterie beztlenowe

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides ovatus*<sup>§</sup>

*Bacteroides thetaiotamicron*<sup>§</sup>

*Bacteroides vulgatus*<sup>§</sup>

*Clostridium difficile*<sup>§</sup>

\* Skuteczność kliniczną wykazano dla wrażliwych izolatów w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych.

§ naturalna średnia wrażliwość

Pozostałe informacje

Zakażenia szpitalne wywołane przez *P. aeruginosa* mogą wymagać leczenia skojarzonego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewofloksacyna podana doustnie jest szybko i niemal całkowicie wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 1 godziny. Bezwzględna biodostępność wynosi około 100 %.

Posiłek ma niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Dystrybucja

Okolo 30-40% lewofloksacyny wiąże się z białkami osocza. Przy dawce 500 mg lewofloksacyny raz na dobę podawanej wielokrotnie wykazano praktycznie zerową kumulację. Niewielka, ale przewidywalna kumulacja lewofloksacyny występuje przy dawce 500 mg dwa razy na dobę. Stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 3 dni.

Penetracja do tkanek i płynów ustrojowych

Penetracja do błony śluzowej oskrzeli i płynu wyścielającego nabłonek dróg oddechowych (ELF)

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w śluzówce oskrzeli i płynie wyścielającym nabłonek dróg oddechowych po doustnym podaniu 500 mg wynosiło, odpowiednio, 8,3 µg/g i 10,8 µg/ml. Wartości te osiągnięto mniej więcej godzinę po podaniu.

Penetracja do tkanki płuc

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w tkance płuc po doustnym podaniu 500 mg wynosiło około 11,3 µg/g i zostało osiągnięte w okresie od 4 do 6 godzin po podaniu. Stężenie w tkance płuc systematycznie przekraczało stężenie leku w osoczu.

Penetracja do płynu surowiczego w pęcherzach

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w płynie surowiczym wynoszące około 4,0 i 6,7 µg/ml zostało osiągnięte w okresie od 2 do 4 godzin po podawaniu 500 mg, odpowiednio, raz lub dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni.

#### *Penetracja do płynu mózgowo-rdzeniowego*

Lewofloksacyna ma słabą penetrację do płynu mózgowo-rdzeniowego.

#### *Penetracja do tkanki prostaty*

Po doustnym podawaniu 500 mg lewofloksacyny raz na dobę przez trzy dni, średnie stężenie w tkance prostaty wynosiło 8,7 µg/g, 8,2 µg/g i 2,0 µg/g po, odpowiednio, 2, 6 i 24 godzinach; średni stosunek stężenia w prostacie/w osoczu wynosił 1,84.

#### *Stężenie w moczu*

Średnie stężenie w moczu 8 -12 godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej 150 mg, 300 mg lub 500 mg lewofloksacyny wynosiło, odpowiednio, 44 mg/l, 91 mg/l i 200 mg/l.

#### Biotransformacja

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, jej główne metabolity to demetylolewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią < 5 % dawki wydalanej z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie poddaje się inwersji chiralnej.

#### Eliminacja

Lewofloksacyna po podaniu doustnym i dożylnym jest eliminowana z osocza względnie powoli ( $t_{1/2}$ : 6 – 8 godz.). Wydalanie zachodzi głównie przez nerki (> 85 % podanej dawki).

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny po podaniu dożylnym i doustnym, co sugeruje, że dożylna i doustna droga podania są wzajemnie zamienne.

#### Liniowość

Lewofloksacyna podlega liniowej farmakokinetyce w zakresie dawek 50 do 600 mg.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Farmakokinetyka lewofloksacyny jest zmieniona przy upośledzeniu czynności nerek. Przy upośledzonej czynności nerek eliminacja przez nerki i klirens nerkowy są zmniejszone, a czas półtrwania jest zwiększony, jak pokazano w poniższej tabeli.

|                   |      |         |         |
|-------------------|------|---------|---------|
| $C_{cr}$ [ml/min] | < 20 | 20 - 40 | 50 - 80 |
| $C_R$ [ml/min]    | 13   | 26      | 57      |
| $t_{1/2}$ [godz.] | 35   | 27      | 9       |

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma znaczących różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny pomiędzy pacjentami młodymi i w podeszłym wieku, z wyjątkiem różnic związanych z różnicami w klirensie kreatyniny.

#### Różnice pomiędzy płciami

Analizy obejmujące osobno mężczyzn i kobiety wykazały małe do marginalnych zależne od płci różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny. Nie ma dowodów wskazujących na znaczenie klinicznie tych różnic pomiędzy płciami.

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



### Ostra toksyczność

Mediana dawki toksycznej (LD<sub>50</sub>) uzyskana u myszy i szczurów po doustnym podaniu lewofloksacyny mieściła się w zakresie 1500-2000 mg/kg.

Doustne podanie dawki 500 mg/kg małpom wywołało niewielkie działanie poza wymiotami.

### Toksyczność przy podaniu wielokrotnym

Badania trwające miesiąc i sześć miesięcy obejmujące podawanie leku przez zgłębnik przeprowadzono na szczurach i małpach. Stosowano dawki 50, 200, 800 mg/kg/dobę i 20, 80, 320 mg/kg/dobę przez 1 i 6 miesięcy u szczurów, oraz 10, 30, 100 mg/kg/dobę i 10, 25, 62,5 mg/kg/dobę przez 1 i 6 miesięcy u małp.

Objawy reakcji na podawanie leku u szczurów były niewielkie i występowały zasadniczo przy dawce 200 mg/kg/dobę i większych, i obejmowały zmniejszenie spożycia paszy i nieznaczne zmiany parametrów hematologicznych i biochemicznych. Dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych (NOEL) w tych badaniach została ustalona na 200 i 20 mg/kg/dobę po, odpowiednio, 1 i 6 miesiącach.

Toksyczność po doustnym podawaniu małpom była minimalna i wyrażała się przez zmniejszoną masę ciała przy dawce 100 mg/kg/dobę w połączeniu z nadmiernym ślinieniem się, biegunką i zmniejszeniem pH moczu u niektórych zwierząt przy tej dawce. Nie zaobserwowano żadnych objawów toksyczności w badaniu 6-miesięcznym. Dawka NOEL została ustalona na 30 i 62,5 mg/kg/dobę po, odpowiednio, 1 i 6 miesiącach.

Dawka NOEL dla badania 6-miesięcznego została ustalona na 20 i 62,5 mg/kg/dobę dla, odpowiednio, szczurów i małp.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Lewofloksacyna nie powodowała żadnego upośledzenia płodności ani funkcji rozrodczych u szczurów przy dawkach doustnych dochodzących do 360 mg/kg/dobę i dożylnych dochodzących do 100 mg/kg/dobę

Lewofloksacyna nie wywierała działania teratogennego u szczurów przy dawkach doustnych dochodzących do 810 mg/kg/dobę i dożylnych dochodzących do 160 mg/kg/dobę. Nie zaobserwowano działania teratogennego u królików, którym podawano lek doustnie w dawkach do 50 mg/kg/dobę lub dożylnie w dawkach do 25 mg/kg/dobę.

Lewofloksacyna nie miała żadnego wpływu na płodność, a jedyny zaobserwowany wpływ na płody to opóźnione dojrzewanie z powodu toksycznego działania na matkę.

### Genotoksyczność

Lewofloksacyna nie wywołuje mutacji genowych w komórkach bakterii lub ssaków, ale wywołuje aberracje chromosomowe w komórkach płuc chomika chińskiego w warunkach *in vitro* przy stężeniu 100 µg/ml lub większym, przy braku aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* (test mikrojąderkowy, poziomu wymiany chromatyd siostrzanych, nieplanowanej syntezy DNA, dominującej mutacji letalnej) nie wykazano jakiegokolwiek potencjalnego działania genotoksycznego.

### Potencjalne działanie fototoksyczne

Badania na myszach po podaniu zarówno doustnym, jak i dożylnym wykazały, że lewofloksacyna wywiera działanie fototoksyczne tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazała żadnego działania genotoksycznego w teście działania fotomutagennego i ograniczyła rozwój guza w teście działania fotorakotwórczego.

### Potencjalne działanie rakotwórcze

W dwuletnim badaniu na szczurach, którym podawano lewofloksacynę w diecie (0, 10, 30 i 100 mg/kg/dobę) nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego.

### Toksyczność wobec stawów

Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wywiera działanie na chrząstkę (powstawanie pęcherzy i jam) u szczurów i psów. Obserwacje te były silniej wyrażone u młodych zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Hypromeloza  
Krospowidon (Typ A)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu stearylofumarany

#### *Otoczka tabletki*

Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
E6/Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Blister z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 1, 3, 5, 7, 8, 10, 50, 100, 200 i 500 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 szczególnych wymagań.

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

Sanovel Holding B.V.  
Kruisdonk 66, NL 6222, Maastricht  
Holandia

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
  
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
  
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**