

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levocin, 500 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*), w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt leczniczy Levocin zawiera tartrazynę (E 102) i żółcień pomarańczową (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana, barwy pomarańczowej, o średnicy 13 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lewofloksacyna jest lekiem przeciwbakteryjnym szerokiego spektrum grupy fluorochinolonów. Produkt leczniczy Levocin, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu niżej wymienionych zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4)
- przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego
- płucna postać węgla: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

Dla zakażeń wymienionych poniżej, produkt leczniczy Levocin w postaci tabletek powlekanych powinien być stosowany tylko wówczas, gdy użycie leków przeciwbakteryjnych, które są powszechnie zalecane do leczenia początkowego tych zakażeń uznaje się za niewłaściwe:

- ostre bakteryjne zapalenie zatok
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- pozaszpitalne zapalenie płuc
- powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich
- niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4)

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levocin mogą być także stosowane w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu lewofloksacyną w postaci dożylniej.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levocin podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie

zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia a także wrażliwości przewidywanego drobnoustroju wywołującego zakażenie na lewofloksacynę.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levocin mogą być także stosowane w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu lewofloksacyną w postaci dożylniej; ze względu na biorównoważność postaci parenteralnej i doustnej, można zastosować takie same dawki (patrz punkt 5.2)

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia jest uzależniony od przebiegu choroby. Podobnie jak w przypadku każdej antybiotykoterpii podawania lewofloksacyny trwa minimalnie od 48 do 72 godzin po eradykacji zakażenia bakteryjnego lub ustąpieniu gorączki.

Dawkowanie

Lekarz może przepisać inny produkt leczniczy z tą samą substancją czynną w mniejszej dawce z uwagi na brak dostępności produktu Levocin w dawce innej niż 500 mg.

Poniżej zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Levocin.

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

Wskazanie	Dawkowanie w ciągu doby (zależnie od ciężkości zakażenia)	Czas trwania leczenia
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10 do 14 dni
Zaostrzenie przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli	250 mg - 500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 14 dni
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego	250 mg raz na dobę	3 dni
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	250 mg do 500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 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/24h	500 mg/24h	500 mg/12h
Klirens kreatyniny	pierwsza dawka: 250 mg	pierwsza dawka: 500 mg	pierwsza dawka: 500 mg
50-20 mL/min	następnie: 125 mg/24h	następnie: 250 mg/24h	następnie: 250 mg/12h
19-10 mL/min	następnie: 125 mg/48h	następnie: 125 mg/24h	następnie: 125 mg/12h
< 10 mL/min (w tym u osób poddanych hemodializie i CADO) ¹	następnie: 125 mg/48h	następnie: 125 mg/24h	następnie: 125 mg/24h

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, ponieważ lewofloksacyna nie jest metabolizowana w istotnym stopniu w wątrobie i 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 ścięgna i zerwanie ścięgna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Levocin jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levocin należy połykać bez rozgryzania i popijać odpowiednią ilością płynu. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Tabletki powlekane produktu leczniczego Levocin należy przyjmować co najmniej dwie godziny przed lub dwie godziny po przyjęciu soli żelaza, soli cynku, leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez lub glin, lub dydanozyny (*tylko preparaty dydanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące*) i sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie antybiotyku (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Lewofloksacyny w postaci tabletek powlekanych nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z padaczką
- u pacjentów z zapaleniem ścięgna w wywiadzie, które związane było ze stosowaniem fluorochinolonów
- u dzieci i młodzieży
- u pacjentek 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).

W ciężkich przypadkach zakażeń szpitalnych wywołanych *P. aeruginosa* może być konieczne leczenie skojarzone.

Ryzyko oporności

Jest bardzo prawdopodobne, że metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA, ang. *Methicillin-resistant S. 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 niewłaściwe).

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

Oporność na fluorochinolony *E. coli* – drobnoustroju, który najczęściej wywołuje 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 *in vitro* wrażliwości *Bacillus anthracis* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącym stosowania u ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia wąglika.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Rzadko może wystąpić zapalenie ścięgna. Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna, czasami obustronne, może wystąpić w ciągu 48 h po rozpoczęciu leczenia lewofloksacyną i donoszono o jego występowaniu nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów otrzymujących dawki dobowe lewofloksacyny 1000 mg i u pacjentów stosujących kortykosteroidy. U pacjentów w podeszłym wieku należy dostosować dawkę dobową w oparciu o klirens kreatyniny (patrz punkt 4.2). Dlatego konieczna jest uważna obserwacja tych pacjentów, jeśli przyjmują lewofloksacynę. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgna, powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgna, stosowanie lewofloksacyny musi być natychmiast przerwane i odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie) chorego ścięgna musi zostać rozpoczęte (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Choroba związana z Clostridioides difficile

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu stosowania lewofloksacyny (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridioides difficile* (CDAD, ang. *Clostridioides 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 lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji klinicznej produkty lecznicze hamujące perystaltykę są przeciwwskazane.

Pacjenci ze skłonnością do napadów padaczkowych

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie tak jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 4.8), należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej w trakcie leczenia przeciwbakteryjnymi pochodnymi chinolonowymi. Dlatego też, jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować pacjentów pod kątem potencjalnego wystąpienia hemolizy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy zmodyfikować dawkę produktu leczniczego Levocin (patrz punkt 4.2). Lekarz może

przepisać inny produkt leczniczy z tą samą substancją czynną w mniejszej dawce z uwagi na brak dostępności produktu Levocin w dawce innej niż 500 mg.

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 medycyny ratunkowej, który rozpocznie odpowiednie działania ratujące życie.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, przed kontynuacją leczenia, jeśli wystąpią u pacjenta reakcje obejmujące skórę i (lub) błony śluzowe.

Dysglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, obserwowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, które występują zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustne produkty lecznicze o działaniu hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. Odnotowano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie nadwrażliwości na światło

W trakcie leczenia lewofloksacyną obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu uniknięcia wystąpienia objawów nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjent bez potrzeby nie narażał się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy słoneczne, solarium) podczas leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Z powodu możliwości zwiększenia wartości wyników badań krzepliwości krwi (PT/INR) i (lub) nasilenia krwawień u pacjentów leczonych lewofloksacyną oraz antagonistami witaminy K (np. warfaryna), badania krzepliwości krwi należy wykonywać regularnie w trakcie jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiatryczne

Obserwowano reakcje psychiatryczne u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. W bardzo rzadkich przypadkach prowadziły one do myśli samobójczych i zachowań niebezpiecznych dla pacjenta – czasami nawet po pojedynczej dawce lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia tych reakcji u pacjenta, należy niezwłocznie przerwać stosowanie lewofloksacyny i zastosować odpowiednie postępowanie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub 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 wydłużonego odstępu QT
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwpsychotyczne)
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność stosując u tych pacjentów fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.
(Patrz również punkty 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku”, 4.5, 4.8 i 4.9).

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, odnotowano występowanie obwodowej neuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, której początek może mieć gwałtowny przebieg (patrz punkt 4.8). Należy przerwać stosowanie lewofloksacyny, jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, aby zapobiec rozwojowi nieodwracalnych zmian.

Mioklonie

U pacjentów otrzymujących lewofloksacynę notowano przypadki mioklonii (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia mioklonii jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli dawka lewofloksacyny nie zostanie dostosowana w zależności od klirensu kreatyniny. Po pierwszym wystąpieniu mioklonii należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny odnotowano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy poinformować, że jeśli wystąpią u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak: jadłowstręt, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwy brzuch, konieczne jest przerwanie leczenia i skontaktowanie się z lekarzem.

Zaostrzenie miastonii

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym śmiertelne i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, które 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 jakiejkolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem 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.

Rozwarstwienie aorty i tętniak aorty oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8).
Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub w przypadku

- występowania innych czynników predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-

Danlosa, zespół Turnera, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo

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

- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

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

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem na oddziale ratunkowym w przypadku nagłego wystąpienia bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców.

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.

Zaburzenia krwi

Podczas leczenia lewofloksacyną może rozwijać się niewydolność szpiku kostnego, w tym leukopenia, neutropenia, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna lub agranulocytoza (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się występowanie któregośkolwiek z tych zaburzeń krwi, należy kontrolować morfologię krwi. Jeśli wyniki będą nieprawidłowe, należy rozważyć przerwanie leczenia lewofloksacyną.

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*, dlatego też może wystąpić fałszywie ujemny wynik w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt leczniczy Levocin zawiera tartrazynę (E 102) i żółcień pomarańczową (E 110), które mogą powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy Levocin zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Levocin

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin, dydanozyna
Wchłanianie lewofloksacyny jest znacząco zmniejszone podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Levocin z solami żelaza lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, zawierającymi sole magnezu lub glinu, 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, aby nie przyjmować produktów zawierających kationy dwu- lub trójwartościowe, takie jak: sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin, czy dydanozynę (*tylko preparaty dydanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące*) w ciągu 2 godzin przed przyjęciem lub po przyjęciu produktu leczniczego Levocin (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat

Jednoczesne przyjmowanie sukralfatu znacząco zmniejsza biodostępność produktu leczniczego Levocin. Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie sukralfat i produkt leczniczy Levocin, zaleca się

przyjmowanie sukralfatu 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Levocin w postaci tabletek powlekanych (patrz punkt 4.2).

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednakże podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami leczniczymi 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. Jednak, podczas stosowania dawek ocenianych w tym badaniu, statystycznie istotne 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.

Kortykosteroidy

U pacjentów stosujących kortykosteroidy wzrasta ryzyko wystąpienia zapalenia oraz zerwania ścięgien.

Inne istotne informacje

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

Wpływ produktu Levocin na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

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

Antagoniści witaminy K

Notowano wzrost wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, które może być niekiedy ciężkie, u pacjentów przyjmujących lewofloksacynę jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). Dlatego, u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K, należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

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

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

Nie występuje klinicznie istotna interakcja z pokarmem. Dlatego tabletki powlekane produktu leczniczego Levocin można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Levocin jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

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 tabletek powlekanych produktu leczniczego Levocin jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Dane dotyczące przenikania lewofloksacyny do mleka ludzkiego są niewystarczające; jednak 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, nie wolno stosować lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Płodność

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Levocin wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub błędnikowego, senność, zaburzenia widzenia) mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, dlatego mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których te zdolności są szczególnie ważne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podane informacje pochodzą z danych z badań klinicznych z udziałem ponad 8 300 pacjentów i szerokich doświadczeń z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niebyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia, kołatanie serca.

Częstość nieznana: częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia komorowa i zaburzenia typu *torsade de pointes* (zgłaszane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia; eozynofilia

Rzadko: trombocytopenia; neutropenia

Częstość nieznana: niewydolność szpiku kostnego, w tym niedokrwistość aplastyczna; pancytopenia; agranulocytoza; niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy; zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: senność; drżenia mięśniowe; zaburzenia smaku

Rzadko: drgawki (punkt 4.3 i 4.4), parestezja

Częstość nieznana: obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4); mioklonie; 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

Rzadko: zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)

Częstość nieznana: przemijająca utrata widzenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Rzadko: szumy uszne

Częstość nieznana: utrata słuchu; zaburzenia słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności

Niezbyt często: ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, zaparcia

Częstość nieznana: biegunka - krwawa, rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4), zapalenie trzustki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej¹

Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka, nadmierna potliwość

Częstość nieznana: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona, rumień wielopostaciowy, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej; hiperpigmentacja skóry;

¹ Reakcje dotyczące błon śluzowych i skóry mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból stawów, ból mięśni

Rzadko: zaburzenia dotyczące ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa); osłabienie siły mięśni, co może być szczególnie ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)

Częstość nieznana: rabdomioliza; zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4) zerwanie więzadła, zerwanie mięśnia, zapalenie stawów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt.

Bardzo rzadko: hipoglikemia zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4).
Częstość nieznana: hiperglikemia, śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenia grzybicze, w tym zakażenia Candida, oporność drobnoustrojów.

*Zaburzenia naczyniowe***

Często: Odnosi się tylko do postaci dożylniej: zapalenie żył.

Rzadko: niedociśnienie.

** 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).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy; nadwrażliwość (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny², wstrząs rzekomoanafilaktyczny² (patrz punkt 4.4).

² Reakcje dotyczące błon śluzowych i skóry mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGT).

Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Częstość nieznana: żółtaczka i ciężkie uszkodzenie wątroby, włączając przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami zasadniczymi (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby.

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność.

Niezbyt często: niepokój, stan splątania, nerwowość.

Rzadko: reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoją), depresja, pobudzenie, niezwykle sny, koszmary senne.

Częstość nieznana: mania; zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: odnosi się tylko do postaci dożylniej: reakcje w miejscu wkłucia (ból, zaczerwienienie).

Niezbyt często: osłabienie.

Rzadko: gorączka.

Częstość nieznana: ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach).

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).

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: +48 22 49 21 301,
faks: +48 22 49 21 309,
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania produktu leczniczego Levocin 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 produktu leczniczego do obrotu obserwowano objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, w tym stan splątania, drgawki, mioklonie, omamy i drżenie. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Z powodu możliwości wydłużenia odstępu QT należy monitorować zapis EKG u pacjenta. Można zastosować preparaty zobojętniające kwas żołądkowy, aby chronić błonę śluzową żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie istnieje specyficzna odtrutka.

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-gyryazy DNA oraz na topoisomerazę 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 topoisomerazy II, gyrazy DNA i topoisomerazy 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 średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC (mg/L).

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 2.0, 01.01.2012):

Drobnoustrój	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 konkretnym gatunkiem ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

¹ Stężenia graniczne lewofloksacyny dotyczą leczenia dużymi dawkami.

² Niski poziom oporności na fluorochinolony (MIC ciprofloksacyny wynosi 0,12-0,5 mg/L) może wystąpić, ale nie ma dowodów, że ta oporność ma znaczenie kliniczne w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae*.

³ Szczepy, dla których MIC są większe od wartości granicznych, występują bardzo rzadko lub nie były obserwowane. Identyfikacje i test wrażliwości każdego takiego wyodrębnionego szczepu należy powtórzyć, a w razie potwierdzenia wyniku – przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie będzie dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych wyodrębnionych szczepów, z wartościami MIC większymi od aktualnych wartości granicznych świadczących o oporności, szczepy te należy zgłaszać jako oporne.

⁴ Wartości graniczne odnoszą się do dawki doustnej 500 mg × 1 do 500 mg × 2 oraz dawki dożylniej 500 mg × 1 do 500 mg × 2.

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od regionu 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 wrażliwy na metycylinę
Staphylococcus saprophyticus
Paciorkowce grupy C i G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Peptostreptococcus

Inne

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus oporny na metycylinę*
Staphylococcus spp. koagulazo-ujemne

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Gatunki o oporności wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny. Stan równowagi jest osiągany w ciągu 48 godzin w schemacie dawkowania 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dystrybucja

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

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

Wielokrotne podawanie 500 mg lewofloksacyny raz na dobę wykazało niewielką kumulację. Po podaniu dawek 500 mg lewofloksacyny dwa razy na dobę ustalono ograniczoną, ale przewidywalną kumulację. Stan stacjonarny osiąga się w ciągu 3 dni. Stan równowagi zostaje osiągnięty w ciągu 3 dni.

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu wysięłającego 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 wydalone z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

Eliminacja

Po podaniu doustnym i dożylnym, lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ($t_{1/2}$: 6-8 godz.). Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki leku).

Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500mg wynosił $175 \pm 29,2$ mL/min.

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

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Na farmakokinetykę lewofloksacyny wpływa niewydolność 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	13	26	57
$T_{1/2}$	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 klirensiem 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 klinicznie 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, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ostra

Średnia dawka śmiertelnej (LD50) u myszy i szczurów po doustnym podaniu lewofloksacyny mieści się w zakresie 1500-2000 mg / kg.

Doustne podawanie 500 mg/kg u małp nie spowodowało żadnych działań oprócz wymiotów.

Toksyczność przewlekła

Przeprowadzono badania trwające jeden miesiąc podczas których podawano lewofloksacynę dożylnie u szczurów (w dawkach 20, 60, 180 mg/kg/dobę) i małp (10, 25, 63 mg/kg /dobę) oraz 3-miesięczne badanie na szczurach dawki 10, 30, 90 mg/ kg/dobę. W badaniu trwającym miesiąc i badaniu 3-miesięcznym u szczurów przy dawkach odpowiednio 20 i 30 mg/kg/dobę nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych. W obu badaniach ustalono osadzanie się kryształów w moczu w dawkach większych niż 20 mg/kg/dobę. Przy podawaniu wysokiej dawki (180 mg/kg/dobę przez 1 miesiąc lub 30 mg/kg/dziennie i wyższe przez 3 miesiące) zaobserwowano zmniejszenie spożycia pokarmów i przyrost masy ciała. Badanie parametrów krwi wykazało zmniejszoną liczbę erytrocytów oraz zwiększoną liczbę leukocytów i retikulocytów pod koniec pierwszego miesiąca, w badaniu 3-miesięcznym nie zaobserwowano tej zależności. U małp przy podawaniu 63,3 mg/kg/dobę nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych poza niewielką utratą apetytu i mniejsze odczuwanie pragnienia.

Toksyczność rozrodcza

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów i nie ma działania teratogennego u szczurów i królików.

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów a jedynie opóźniała dojrzewanie płodu w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Genotoksyczność

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

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

Szkodliwy wpływ na stawy

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:

Celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza 2910, krospowidon typ A, celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (zawiera 98% celulozy mikrokrystalicznej i 2% koloidalnego dwutlenku krzemu), sodu stearylofumarany, krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka Opadry II Orange 85G33255 o składzie:

Alkohol poliwinylowy, talk, makrogol 4000, tytanu dwutlenek (E 171), żółcień pomarańczowa (E 110), tartrazyna (E 102), lecytyna sojowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7, 10, 14 sztuk tabletek.

Blistery PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku, zawierający 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Każde tekturowe pudełko zawiera 1 lub 2 blistry po 7 tabletek powlekanych lub 1 blister po 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

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28567

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.08.2024

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

09.2024