

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levoxa, 250 mg, tabletki powlekane

Levoxa, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Levoxa, 250 mg:

Każda tabletkę powlekana produktu leczniczego Levoxa zawiera 250 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*), w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Levoxa, 500 mg:

Każda tabletkę powlekana produktu leczniczego Levoxa zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*), w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana produktu leczniczego Levoxa o mocy 250 mg zawiera 3,84 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletkę powlekana produktu leczniczego Levoxa o mocy 500 mg zawiera 7,68 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Levoxa, 250 mg:

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie i z oznaczeniem "L" po drugiej stronie. Długość wynosi około 13 mm, a szerokość 6 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Levoxa, 500 mg:

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie i z oznaczeniem "L" po drugiej stronie. Długość wynosi około 16 mm, a szerokość 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lewofloksacyna jest wskazana do stosowania u dorosłych w leczeniu niżej wymienionych 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, lewofloksacynę 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 zakażenie skóry i tkanek miękkich
- niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4)

Produkt leczniczy Levoxa, tabletki powlekane może być także stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu lewofloksacyną w postaci dożylnej.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levoxa podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia a także wrażliwości przewidywanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levoxa mogą być także stosowane w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu lewofloksacyną w postaci dożylnej; ze względu na biorównoważność postaci parenteralnej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Levoxa.

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 przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym bakteryjnego zapalenia oskrzeli | 500 mg raz na dobę | 7 do 10 dni |
| Pozaszpitalne zapalenie płuc | 500 mg raz lub dwa razy na dobę | 7 do 14 dni |
| Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek | 500 mg raz na dobę | 7 do 10 dni |
| Powikłane zakażenia układu moczowego | 500 mg raz na dobę | 7 do 14 dni |
| Niepowikłane zapalenie 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 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/24 h | 500 mg/24 h | 500 mg/12 h |
|--|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Klirens kreatyniny | <i>pierwsza dawka: 250 mg</i> | <i>pierwsza dawka: 500 mg</i> | <i>pierwsza dawka: 500 mg</i> |
| 50-20 ml/min | <i>następnie: 125 mg/24 h</i> | <i>następnie: 250 mg/24 h</i> | <i>następnie: 250 mg/12 h</i> |
| 19-10 ml/min | <i>następnie: 125 mg/48 h</i> | <i>następnie: 125 mg/ 24 h</i> | <i>następnie: 125 mg/12 h</i> |
| <10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie lub CADO) ¹ | <i>następnie: 125 mg/48 h</i> | <i>następnie: 125 mg/24 h</i> | <i>następnie: 125 mg/24 h</i> |

¹Nie 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 ściegna i zerwanie ściegna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Levoxa jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Levoxa należy połykać bez rozgryzania i popijać odpowiednią ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż linii podziału w celu dostosowania dawki. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Tabletki powlekane produktu leczniczego Levoxa 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

Produktu Levoxa, tabletki powlekane 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 ściegna w wywiadzie, które związane było ze stosowaniem fluorochinolonów
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu
- 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).

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 węglik: 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 węglika.

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 h po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonomi, 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 1000 mg lewofloksacyny i u 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.

*Choroba związana z *Clostridium 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 *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 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 Levoxa (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 medycyny ratunkowej, który rozpocznie 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 oddzielenie 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, obserwowano 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 produkty lecznicze o działaniu hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. Odnotowano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Leczenie lewofloksacyną powinno zostać niezwłocznie przerwane, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia poziomu glukozy we krwi. Należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach.

Zapobieganie nadwrażliwości na światło

W trakcie leczenia lewofloksacyną 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 przerwać stosowanie lewofloksacyny niezwłocznie po wystąpieniu pierwszych objawów tych reakcji. Należy doradzić pacjentom kontakt z lekarzem w celu konsultacji. Należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach 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 przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójpierscieniowe 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 chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, powodujące parestezję, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy neuropatii, takie jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny odnotowano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą, np. 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 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.

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 miażdżycza czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia).

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

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.

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.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Levoxa

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin, dydanozyna
Wchłanianie lewofloksacyny jest znacząco zmniejszone podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Levoxa 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 Levoxa (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat

Jednoczesne przyjmowanie sukralfatu znacząco zmniejsza biodostępność produktu leczniczego Levoxa. Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie sukralfat i produkt leczniczy Levoxa, zaleca się przyjmowanie sukralfatu 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Levoxa 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 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.

Kortykosteroidy

U pacjentów stosujących kortykosteroidy wzrasta ryzyko wystąpienia zapalenia oraz zerwania ścięgien (patrz punkt 4.4.).

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Lewofloksacynę, tak jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwarrytmiczne 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

Nie występuje klinicznie istotna interakcja z pokarmem. Dlatego tabletki powlekane produktu leczniczego Levoxa można przyjmować niezależnie od spożywanych 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, nie wolno stosować lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Levoxa jest przeciwwskazany 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

Lewofloksacyna 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

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

Częstość występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli 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.

Tabela działań niepożądanych

| Klasyfikacja układów i narządów | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|------------------------------------|---|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zakażenia grzybicze, w tym zakażenia Candida; 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* | bezsenna | niepokój; stan splątania; nerwowość | reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoją); depresja; pobudzenie; niezwykle sny; koszmary senne; delirium; zaburzenia pamięci | 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; drżenia mięśniowe; zaburzenia smaku | drgawki (punkt 4.3 i 4.4) parestezja | 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 błony naczyniowej oka |
| Zaburzenia ucha i błędnika* | | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | szumy uszne | utrata słuchu; zaburzenia słuchu |
| Zaburzenia serca** | | | tachykardia kołatanie serca | częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (zgłaszane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9) |
| Zaburzenia naczyniowe** | <i>Odnosi się tylko do postaci dożylnej:</i> zapalenie żył | | niedociśnienie | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | duszność | | skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie płuc |

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka; wymioty; nudności | ból brzucha; niestrawność; wzdęcia z oddawaniem wiatrów; zaparcia | | biegunka – krwawa, w bardzo rzadkich przypadkach może wskazywać na zapalenie jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4); zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGT) | zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi | | żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, włączając przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami zasadniczymi (patrz punkt 4.4); zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ^b | | wysypka; świąd; pokrzywka; nadmierna potliwość | polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4), rumień trwały polekowy | toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka; zespół Stevensa-Johnsona; rumień wielopostaciowy; nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.4); leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; zapalenie jamy ustnej |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* | | ból stawów; ból mięśni | zaburzenia dotyczące ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa); osłabienie siły mięśni, co może być szczególnie ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4) | rabdomioliza; zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4); zerwanie więzadła; zerwanie mięśnia; zapalenie stawów |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek) | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | <i>Odnosi się tylko do postaci dożylnnej:</i> reakcje w miejscu wkłucia (ból, zaczerwienienie) | osłabienie | gorączka | ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach) |

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

^b Reakcje dotyczące błon śluzowych i skóry mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki. W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych 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

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 Levoxa 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, 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-gyrazy 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 o zwiększonym narażeniu i wrażliwe o zwiększonym narażeniu od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC (mg/l).

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 12.0, 2022-01-01):

| Drobnoustrój | Wrażliwy | Oporny |
|--|-----------------|---------------|
| <i>Enterobacterales</i> | ≤0,5mg/l | >1 mg/l |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | ≤0,001 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | ≤0,5 mg/l | >1 mg/l |
| <i>Staphylococcus aureus</i> koagulazo-ujemne gronkowce | ≤0,001 mg/l | >1 mg/l |
| <i>Enterococcus</i> spp. ¹ | ≤4 mg/l | >4 mg/l |
| <i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G | ≤0,001 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤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> ^{1,2} | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Aeromonas</i> spp. | ≤0,5 mg/l | >1 mg/l |
| <i>Vibrio</i> spp. | ≤0,25 mg/l | >0,25 mg/l |
| wartości graniczne farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (niezwiązane z konkretnym gatunkiem) | ≤0,5 mg/l | >1 mg/l |

¹ tylko niepowikłane zakażenia dróg moczowych

² wrażliwość można wywnioskować na podstawie wrażliwości na cyprofloksacynę

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz od czasu, dlatego konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli lokalne występowanie oporności jest takie, że zastosowanie produktu 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 osiągnięte w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi 99-100%.

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

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

Dystrybucja

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 wyściełającego nabłonek dróg oddechowych, makrofagów w pęcherzykach płucnych, tkanki płuc, skóry (płynu surowiczego w pęcherzach), tkanki gruczołu krokowego i moczu. Jednak lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, metabolitami są 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 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 [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 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.

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

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

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

Sodu stearylofumaran

Krospowidon, typ A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kopowidon (K 25.2 – 30.8)

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (98% celulozy mikrokrystalicznej i 2% krzemionki koloidalnej bezwodnej)

Otoczka tabletki:

Opadry II Pink 31K34554 (laktoza jednowodna, hypromeloza 15 cP, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

Blister Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku, w opakowaniach po 1, 3, 5, 7, 10, 14, 50, 200 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z wieczkiem LDPE, w tekturowym pudełku, opakowania zawierają 50 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Levoxa, 250 mg: 14604

Levoxa, 500 mg: 14605

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.12.2016

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

09.09.2022 r.