

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin FP, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).
Każde 50 ml roztworu do infuzji zawiera 250 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).

Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 500 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).

Substancje pomocnicze

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 0,15 mmol (3,5 mg) sodu (w postaci chlorku).

50 ml roztwór do infuzji zawiera 7,7 mmol (177,1 mg) sodu (w postaci chlorku).

100 ml roztworu do infuzji zawiera 15,4 mmol (354,2 mg) sodu (w postaci chlorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, zielonkawożółty roztwór, wolny od cząstek.

pH roztworu do infuzji wynosi około 4,8.

Osmolalność roztworu do infuzji wynosi około 300 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów, u których podanie dożylne rozważa się jako właściwy sposób podawania leku, produkt Levofloxacin FP roztwór do infuzji wskazany jest do leczenia następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- pozaszpitalne zapalenie płuc (gdy niewłaściwe jest zastosowanie przeciwbakteryjnych leków, zwykle zalecanych w leczeniu początkowym tego zakażenia);
- powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Przed przepisaniem produktu Levofloxacin FP, roztwór do infuzji, należy wziąć pod uwagę krajowe i (lub) lokalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania fluorochinolonów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Levofloxacin FP podaje się w postaci powolnej infuzji dożylnej raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz wrażliwości drobnoustroju podejrzanego o wywołanie zakażenia. Zwykle po kilku dniach, w zależności od stanu pacjenta, możliwa jest zmiana leczenia dożylnego na podanie doustne (tabletki 250 mg lub 500 mg). Biorąc pod uwagę biorównoważność postaci parenteralnych i doustnych, można zastosować takie samo dawkowanie.

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii jest różny, w zależności od przebiegu choroby. Jak w przypadku każdej kuracji antybiotykami, podawanie produktu leczniczego Levofloxacin FP (roztwór do infuzji lub tabletki) należy kontynuować przez co najmniej 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki lub po udowodnieniu likwidacji drobnoustroju.

Sposób podawania

Produkt Levofloxacin FP 5mg/ml, roztwór do infuzji podaje się wyłącznie w powolnej infuzji dożylniej, raz lub dwa razy na dobę. Roztwór do infuzji zawierający dawkę lewofloksacyny 250 mg należy podawać co najmniej przez 30 minut, a dawkę 500 mg - co najmniej przez 60 minut (patrz punkt 4.4).

Instrukcja stosowania produktu, patrz punkt 6.6.

W celu uzyskania informacji o niezgodności, patrz punkt 6.2.

W celu uzyskania informacji o zgodności z innymi roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

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

Wskazanie	Dawkowanie w ciągu doby (zależnie od ciężkości zakażenia)	Czas trwania leczenia
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	250 mg ¹ raz na dobę	7-10 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg dwa razy na dobę	7-14 dni

¹Należy rozważyć zwiększenie dawki w przypadku ciężkich zakażeń.

Dawkowanie u szczególnych grup 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:</i> 250 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie lub CAPO ¹)	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h

¹Po hemodializie czy ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPO) nie jest konieczne podanie dodatkowych dawek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, z przyczyn innych niż zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Levofloxacin FP, 5mg/ml, roztwór do infuzji jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lewofloksacynę lub inne chinoliny, lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Padaczka.
- Zaburzenia ścięgien w wywiadzie, związane ze stosowaniem innych fluorochinolonów.
- Stosowanie u dzieci i młodzieży przed zakończeniem okresu wzrostu.
- Stosowanie u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Levofloxacin FP, 5 mg/ml, roztwór do infuzji może nie być optymalnym terapią w większości ciężkiego przypadków pneumokokowego.

W szpitalnych zakażeniach wywołanych przez *P. aeruginosa* może być konieczne leczenie skojarzone.

Metacyklinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA ang. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

Jest bardzo prawdopodobne, że metacyklinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* są oporne fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. Dlatego też nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń, w których stwierdzono lub podejrzewa się, że patogenem jest MRSA, chyba że badania laboratoryjne potwierdzą wrażliwość bakterii na lewofloksacynę (patrz punkt 5.1).

Czas infuzji

Zalecany czas infuzji dawki 250 mg wynosi co najmniej 30 minut, a dawki 500 mg - 60 minut. Podczas infuzji ofloksacyny może rozwinąć się tachykardia i okresowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko, w konsekwencji znacznego spadku ciśnienia tętniczego, może wystąpić zapaść. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (L-izomer ofloksacyny) wystąpi znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, infuzję należy niezwłocznie zatrzymać.

Zapalenie i zerwanie ścięgna

Rzadko może wystąpić zapalenie ścięgien. Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Ryzyko zapalenia i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów stosujących kortykosteroidy. Zaleca się ścisłą kontrolę tych pacjentów podczas stosowania przez nich produktu Levofloxacin FP, 5 mg/ml, roztwór do infuzji. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgien powinni zgłosić się do lekarza. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Levofloxacin FP, 5 mg/ml, roztwór do infuzji i rozpocząć odpowiednie leczenie chorego ścięgna (np. unieruchomienie kończyny).

Choroba związana z *Clostridium difficile*

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) krwawa, występująca podczas leczenia lub po zakończeniu stosowania produktu Levofloxacin FP, może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile*, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Jeśli podejrzewa się rzekomobłoniaste zapalenie jelit, stosowanie produktu Levofloxacin FP należy natychmiast przerwać i poddać pacjenta leczeniu podtrzymującemu i niezwłocznie zastosować specyficzne leczenie, (np. doustne podanie wankomycyny). W tej sytuacji klinicznej przeciw wskazane są leki hamujące perystaltykę.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem drgawek

Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Lewofloksacynę, tak i, jak inne chinolony, należy stosować z zachowaniem wszelkich środków ostrożności zarówno

u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem drgawek jak i u pacjentów ze współistniejącymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, jednocześnie leczonych fenbufenem i podobnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami obniżającymi próg drgawkowy, takimi jak teofilina (patrz punkt 4.5). Jeśli wystąpią drgawki padaczkowe, leczenie lewofloksacyną należy przerwać.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznych w trakcie leczenia przeciwbakteryjnymi pochodnymi chinolonu, dlatego lewofloksacynę należy stosować ostrożnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy skorygować dawkę lewofloksacyny (patrz także punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować ciężkie, mogące zakończyć się śmiercią reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien wówczas przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem lub ratownikiem medycznym, który rozpocznie odpowiednie postępowanie ratunkowe.

Hipoglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, odnotowano przypadki hipoglikemii, zazwyczaj u pacjentów z cukrzycą jednocześnie leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi (np. glibenklamidem) lub insuliną. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Chociaż nadwrażliwość na światło występuje bardzo rzadko w trakcie stosowania lewofloksacyny, zaleca się aby pacjenci unikali zbędnego narażenia na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solaria), aby zapobiec nadwrażliwości.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

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

Reakcje psychiatryczne

Obserwowano reakcje psychiatryczne u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. Bardzo rzadko prowadziły one do myśli samobójczych i zachowań niebezpiecznych dla pacjenta - czasem nawet po pojedynczej dawce lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcje takie wystąpią 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 podczas stosowania fluorochinolonów, w tym również lewofloksacyny u pacjentów ze stwierdzonymi ryzykiem wydłużenia odstępu QT, np. u pacjentów:

- z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT;
- jednocześnie stosujących leki wpływające na wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne należące do grupy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy);
- z zachwianą równowagą elektrolitową (np. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- w podeszłym wieku;
- z chorobami sercowo-naczyniowymi (np. niewydolność serca, zawał serca, bradykardia).

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

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, obserwowano neuropatię obwodową czuciową i sensoryczno-motoryczną, mogącą mieć na początku gwałtowny przebieg. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, stosowanie lewofloksacyny powinno zostać przerwane, w celu uniknięcia rozwoju nieodwracalnych zmian.

Opioidy

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wyniki oznaczeń opioidów w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Jeśli wynik takiego oznaczenia jest dodatni, może być konieczne potwierdzenie tego za pomocą bardziej czułych metod.

Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych

Przypadki martwicy wątroby, aż do zagrażającej życiu niewydolności wątroby, obserwowano po zastosowaniu lewofloksacyny, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy poradzić, aby przzerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem, jeśli rozwiną się objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak jadłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkiwość brzucha.

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera 7,7 mmol (177,1 mg) sodu w 50 ml roztworu i 15,4 mmol (354,2 mg) sodu w 100 ml roztworu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na produkt Levofloxacin FP

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyny z teofiliną. Jednak, podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliny, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi czy innymi preparatami obniżającymi próg drgawkowy może wystąpić wyraźne obniżenie progu drgawkowego.

Stężenie lewofloksacyny jest o około 13% wyższe podczas podawania razem z fenbufenem niż wtedy, gdy lewofloksacyna jest podawana jako jedyny lek.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna wywierają istotny statystycznie wpływ na wydalanie lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny jest zmniejszany przez (o 24%) i przez probenecyd (o 34%). Powodem jest blokowanie przez oba leki wydalania lewofloksacyny w cewkach nerkowych. Jednak jest mało prawdopodobne, aby w badanym zakresie dawek, istotnie statystycznie różnice w kinetyce miały znaczenie kliniczne.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania lewofloksacyny z lekami zmniejszającymi wydalanie w cewkach nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów zaburzoną czynnością nerek.

Inne istotne informacje

Badania farmakologiczne wykazały, że w farmakokinetyce lewofloksacyny nie wystąpiły żadne istotne klinicznie zaburzenia podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna.

Wpływ produktu Levofloxacin FP na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

Okres półtrwania cyklosporyny zwiększał się o 33% podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny.

Antagoniści witaminy K

Donoszono o zwiększeniu się wartości parametrów krzepliwości krwi (PT, INR) i (lub) częstości występowania krwawień, które mogą mieć ciężki przebieg, u pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryna). Dlatego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy regularnie kontrolować krzepliwość krwi (patrz punkt 4.4).

Leki wydłużające odstęp QT

Tak jak przypadku innych fluorochinolonów, lewofloksacynę należy stosować u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT (np. leki antyarytmiczne klasy IA i III, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, makrolidy) (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały istotnego wpływu na rozrodczość. Jednak wobec braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz z powodu wykazanego doświadczalnie ryzyka uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek wzrostowych rozwijającego się organizmu, nie należy stosować produktu leczniczego Levofloxacin FP u ciężarnych kobiet (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz z powodu wykazanego doświadczalnie ryzyka uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek wzrostowych rozwijającego się organizmu, nie należy stosować produktu leczniczego Levofloxacin FP u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lewofloksacyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Niektóre działania niepożądane, taki jak, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8) 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 przedstawione poniżej oparto na danych z badań klinicznych przeprowadzonych u więcej niż 5 000 pacjentów i na podstawie obszernych doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

Poniżej przedstawione działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania została określona następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$);

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane zostały przedstawione według zmniejszającego się nasilenia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenia grzybicze (i namnażanie innych opornych drobnoustrojów).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia, eozynofilia.
Rzadko: trombocytopenia, neutropenia.
Bardzo rzadko: agranulocytoza.
Częstość nieznana: pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4).
Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne mogą wystąpić nawet po pierwszej dawce.
Częstość nieznana: nadwrażliwość (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt.
Bardzo rzadko: hipoglikemia, szczególnie u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, nerwowość.
Rzadko: choroby psychiczne, depresja, stan splątania, pobudzenie, lęk.
Bardzo rzadko: reakcje psychotyczne z zachowaniami samodestrukcyjnym, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4),
omamy.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, bóle głowy, senność.
Rzadko: drgawki, drżenie, parestezje.
Bardzo rzadko: obwodowa neuropatia czuciowa i czuciowo-ruchowa, zaburzenia smaku i utrata smaku, zaburzenia węchu, w tym brak powonienia.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy.
Bardzo rzadko: zaburzenia słuchu
Częstość nieznana: szum uszny.

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia
Nie znane: wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT i punkt 4.9).

Zaburzenia naczyniowe

Często: zapalenia żył.
Rzadko: niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli, duszność.

Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności.

Niezbyt często: wymioty, ból brzucha, niestrawność, gazy, zaparcie.

Rzadko: krwawa biegunka, która bardzo rzadko może świadczyć o zapaleniu jelit, w tym o rzekomobłoniastym zapaleniu jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Nie znane: żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkiej niewydolności wątroby, notowane po podaniu lewofloksacyny, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd

Rzadko: pokrzywka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło.

Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, nadmierne potliwość. Reakcje dotyczące błon śluzowych mogą czasami wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: choroby ścięgien (patrz punkt 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa), ból stawów, ból mięśni.

Bardzo rzadko: zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4); to działanie niepożądane może wystąpić w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia i może być obustronne; osłabienie mięśni, które może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z miastenią.

Częstość nieznana: rabdomioliza.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często: osłabienie.

Bardzo rzadko: gorączka.

Częstość nieznana: ból (w tym ból pleców, klatki piersiowej i kończyn).

Inne działania niepożądane, które były związane z podawaniem fluorochinolonów obejmują:

- objawy pozapiramidowe i inne zaburzenia koordynacji mięśniowej;
- zapalenie naczyń związane z nadwrażliwością;
- napad porfiru u pacjentów z porfirią.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub badań farmakologii klinicznej, przeprowadzonych z zastosowaniem większych dawek niż terapeutyczne, najważniejszymi objawami, których można spodziewać się po ostrym przedawkowaniu produktu leczniczego Levofloxacin FP w postaci roztworu do infuzji, są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak

splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości oraz drgawki, wydłużenie odstępu QT. Po przedawkowaniu należy zastosować leczenie objawowe. Z powodu możliwości wydłużenia odstępu QT należy monitorować zapis EKG u pacjenta. 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
KodATC: J01 MA12

Lewofloksacyną jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów oraz S-enancjomerem racemicznej substancji czynnej - ofloksacyny.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Mechanizm oporności

Główny mechanizm oporności jest spowodowany mutacją genu *gyr-A*. W badaniach *in vitro* występuje oporność krzyżowa pomiędzy lewofloksacyną i innymi fluorochinolonami.

W związku z mechanizmem działania, zwykle brak oporności krzyżowej pomiędzy lewofloksacyną i innymi grupami leków przeciwbakteryjnych.

Stężenia graniczne

Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) rekomenduje następujące stężenia graniczne, hamujące rozwój drobnoustrojów (MIC), umożliwiające różnicowanie pomiędzy organizmami wrażliwymi i średnio wrażliwymi oraz organizmami średnio wrażliwymi i opornymi:

Kliniczne wartości graniczne MIC lewofloksacyny, wg EUCAST (07.04.2009)

Patogen	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Stężenie graniczne niezwiązane z gatunkiem ³	≤1 mg/l	>2 mg/l
¹ Stężenie graniczne wrażliwe-średnio wrażliwe zostało zwiększone dla lewofloksacyny z 1 mg/l do 2 mg/l, w celu uniknięcia podziału dystrybucji wartości MIC szczepów dzikich. Stężenie graniczne odnosi się do leczenia wysokimi dawkami.		
² Szczepy z wartościami MIC powyżej stężenia granicznego wrażliwe-średnio wrażliwe są bardzo rzadkie i nie były jeszcze odnotowane. Należy powtórzyć identyfikację i testy wrażliwości każdego		

tak wyizolowanego szczepu i jeśli wynik się powtórzy, wyodrębniony szczep należy wysłać do laboratorium referencyjnego.

³Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkami ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu MIC dla określonych gatunków. Wartości te można zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości stężeń granicznych i nie należy ich odnosić do gatunków, dla których nie zaleca się przeprowadzenia oceny wrażliwości lub dla których brak wystarczających danych, potwierdzających skuteczność działania na dany drobnoustroj (*Enterococcus*, *Neisseria*, beztlenowe bakterie Gram-ujemne)

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Występowanie oporności może różnić się pod względem geograficznym oraz zmieniać się w czasie, tak więc konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w niektórych rodzajach zakażeń może budzić wątpliwość.

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*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

*Klebsiella pneumoniae**

*Moraxella catarrhalis**

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Clostridium perfringens

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 haemolyticus oporny na metycylinę

Staphylococcus coagulase spp.

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Acinetobacter baumannii**

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

*Morganell morganii**

*Proteus mirabilis**

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovatus[§]

Bacteroides thetaiotaomicron[§]

Bacteroides vulgatus[§]

* Skuteczność kliniczna została potwierdzona na szczepach wrażliwych w zatwierdzonych wskazaniach.

§ Naturalna średnia wrażliwość.

⁺ Oporność większa niż 50%.

DROBNOUSTROJE O OPORNOŚCI WRODZONEJ

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Burholderia cepacia

Bakterie beztlenowe

Bacteroides

Clostridium difficile

Inne informacje

W zakażeniach szpitalnych wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* może być konieczne leczenie skojarzone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewofloksacyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 godziny. Całkowita biodostępność wynosi około 100%. Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Dystrybucja

Lewofloksacyna wiąże się z białkami surowicy w około 30–40%. Podczas wielokrotnego podawania dawki 500 mg raz na dobę wykazano nieistotną kumulację. W trakcie stosowania dawki 500 mg dwa

razy na dobę występuje niewielka, ale przewidywalna kumulacja. Stan stacjonarny ustala się w ciągu 3 dni.

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Przenikanie do błony śluzowej oskrzeli, płynu pokrywającego oskrzela

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w błonie śluzowej oskrzeli i płynie pokrywającym oskrzela po podaniu doustnym dawki 500 mg wynosiło odpowiednio 8,3 µg/g i 10,8 µg/ml. Stężenia te osiągnęte były w ciągu około 1 godziny po podaniu.

Przenikanie do miąższu płuc

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w miąższu płuc po podaniu doustnym dawki 500 mg wynosiło około 11,3 µg/g i osiągnięte było w ciągu 4 do 6 godzin po podaniu. Stężenia w płucach znacząco przewyższały stężenia osiągnięte w osoczu.

Przenikanie do płynu wewnątrz pęcherzy

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w płynie wewnątrz pęcherzy osiągnięte jest w trzeciej dobie leczenia, po 2–4 godzinach po podaniu leku i wynosi 4,0 i 6,7 µg/ml po dawce 500 mg podanej odpowiednio raz lub dwa razy na dobę.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego

Lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Przenikanie do miąższu gruczołu krokowego

Po doustnym podaniu 500 mg lewofloksacyny raz na dobę przez 3 dni, średnie stężenie w miąższu gruczołu krokowego wynosiło 8,7 µg/g, 8,2 µg/g i 2,0 µg/g odpowiednio po 2, 6 i 24 godzinach; średni stosunek stężenia w gruczole krokowym do stężenia w osoczu wynosił 1,84.

Stężenie w moczu

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

Metabolizm

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

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).

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

Liniowość

Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie od 50 mg do 600 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Klirens kreatyniny (CL_{CR}) [ml/min]	<20	20-40	50-80
Klirens nerkowy (CL_{CR}) [ml/min]	13	26	57
Okres półtrwania ($T_{1/2}$) [h]	35	27	9

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma istotnych różnic w kinetyce lewofloksacyny u ludzi młodych i w wieku podeszłym, z wyjątkiem różnic związanych z klirensiem kreatyniny.

Różnice w zależności od płci

Odrębna analiza farmakokinetyki lewofloksacyny u mężczyzn i kobiet wykazała małe lub minimalne różnice. Nie ma dowodów, że różnice te są klinicznie istotne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Średnia dawka śmiertelna (LD₅₀) dla myszy i szczurów po dożylnym podaniu lewofloksacyny zawierała się w granicach 250–400 mg/kg mc.; u psów LD₅₀ wynosiło około 200 mg/kg mc., u jednego lub dwóch zwierząt podanie tej dawki zakończyło się śmiercią.

Toksyczność po podaniu dawek wielokrotnych

Przeprowadzono trwające miesiąc badania z lewofloksacyną podawaną dożylnie szczurom (20, 60, 180 mg/kg mc./dobę) i małpom (10, 25, 63 mg/kg mc./dobę) i trwające 3 miesiące badania na szczurach (10, 30 i 90 mg/kg mc./dobę).

Największa dawka niepowodująca działań niepożądanych (NOEL, ang. no observed adverse effect level) w badaniach na szczurach ustalona została na poziomie 20 mg/kg mc./dobę i 30 mg/kg mc./dobę odpowiednio w badaniach jedno- i trzymiesięcznych. W obu badaniach obserwowano w moczu złogi krystaliczne podczas podawania w dawkach 20 mg/kg mc./dobę i większych. Stosowanie dużych dawek (180 mg/kg mc./dobę przez 1 miesiąc lub 30 mg/kg mc./dobę i więcej przez 3 miesiące) powodują nieznacznie zmniejszenie ilości spożytego pokarmu i wpływają na zwiększenie masy ciała. Badania hematologiczne wykazały zmniejszenie liczby erytrocytów i zwiększenie liczby leukocytów i retikulocytów pod koniec 1. miesiąca, ale nie w badaniach 3-miesięcznych.

Największa dawka niepowodująca działań niepożądanych w badaniach na małpach ustalona została na poziomie 63 mg/kg mc./dobę; powodowała ona tylko niewielkie zmniejszenie ilości spożytego pokarmu i wody.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Lewofloksacyna nie osłabia płodności ani zdolności reprodukcyjnej u szczurów podczas podawania dawek do 360 mg/kg mc./dobę doustnie lub 100 mg/kg mc./dobę dożylnie.

Nie stwierdzono teratogennego działania lewofloksacyny podawanej szczurom doustnie w dawkach do 810 mg/kg mc./dobę lub dożylnie 160 mg/kg mc./dobę. Nie obserwowano działania teratogennego u królików podczas zwiększania dawek do 50 mg/kg mc./dobę doustnie lub 25 mg/kg mc./dobę dożylnie.

Lewofloksacyna nie wpływała na płodność i jedynym działaniem było spowolnienie dojrzewania płodu, będące wynikiem toksycznego wpływu na organizm matki.

Genotoksyczność

Lewofloksacyna w stężeniach powyżej 100 µg/ml nie indukuje mutacji genowych w komórkach bakterii czy komórkach ssaków, ale indukuje aberracje chromosomalne *in vitro* w hodowli komórek płucnych chomika chińskiego, bez aktywacji metabolizmu komórki. Testy *in vivo* (test mikrojądrowy, wymiany siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

Działanie fototoksyczne

Badania u myszy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazuje w testach fotomutagenności żadnego działania genotoksycznego, a badania fotokarcinogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Działanie karcinogenne

W dwuletnich badaniach na szczurach, podczas podawania leku w pożywieniu w dawkach 0, 10, 30 i 100 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono działania karcinogennego.

Toksyczny wpływ na stawy

Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wpływa na chrząstki stawowe u szczurów i psów (odwarstwianie i tworzenie się jam). Działanie to było bardziej nasilone u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny 1N (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek 0,1 N (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Levofloxacin FP, 5 mg/ml, roztwór do infuzji nie należy mieszać z heparyną ani z roztworami alkalicznymi (np. wodorowęglanem sodu).

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu do sprzedaży: 30 miesięcy.

Okres ważności po otwarciu opakowania zewnętrznego: 24 godziny, przy oświetleniu pokojowym.

Okres ważności po dalszym rozcieńczeniu w zgodnych roztworach: stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 8 h w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać worek w opakowaniu zewnętrznym - tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek LDPE o pojemności 100 ml, zawierający 100 ml lub 50 ml roztworu.

Dostępne opakowania: 1, 5 lub 20 worków w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu do podania

1. Przed zastosowaniem roztworu należy obejrzyć worek. Roztwór powinien być przezroczysty, zielonkawożółty i wolny od stałych cząstek.

2. Trzymać plastikowy worek tak, aby port łączący był skierowany do góry.
3. Odkręcić nakrętkę ochronną z portu łączącego.
4. Umocować ruchem wkręcającym sztyft przekłuwający zestawu do przetoczenia w porcie łączącym.
5. Zawiesić worek na uchwycie.

Patrz diagram na tekturowym pudełku.

Podczas infuzji nie jest konieczna ochrona zawartości worka przed światłem.

Do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Mieszanie z innymi roztworami do infuzji

Produkt Levofloxacin FP, 5 mg/ml, roztwór do infuzji jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%);
- roztwór glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%);
- roztwór glukozy o stężeniu 25 mg/ml (2,5%) w płynie Ringera.

Niezgodności, patrz punkt 6.2.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaprojects S.A., Santa Eulàlia 240-242, 08902-L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Pozwolenie nr: 17355

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
2010-10-05**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO
2010-10-05**