

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 tabletki powlekana preparatu Levoxa zawiera 250 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*), co odpowiada 256,23 mg półwodnej lewofloksacyny.

Levoxa, 500 mg:

Każda tabletki powlekana preparatu Levoxa zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*), co odpowiada 512,46 mg półwodnej lewofloksacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Levoxa, 250 mg:

Różowe obustronnie wypukłe tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i z oznaczeniem "L" po drugiej stronie. Długość wynosi około 13 mm, a szerokość 6 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Levoxa, 500 mg:

Różowe obustronnie wypukłe tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i z oznaczeniem "L" po drugiej stronie. Długość wynosi około 16 mm, a szerokość 8 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Levoxa tabletki jest wskazany u dorosłych w leczeniu niżej wymienionych zakażeń o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę:

- ostre zapalenie zatok
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- pozaszpitalne zapalenie płuc
- zakażenie układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek
- przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego
- zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Przed przepisaniem preparatu Levoxa należy wziąć pod uwagę krajowe i (lub) lokalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania fluorochinolonów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii różni się w zależności od przebiegu choroby (patrz tabela poniżej). Jak w przypadku każdej kuracji antybiotykami, podawanie preparatu Levoxa tabletki należy kontynuować przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki lub po udowodnieniu likwidacji drobnoustroju.

Sposób podawania

Preparat Levoxa tabletki należy połykać bez rozgryzania i z wystarczającą ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż rowka dzielącego, w celu ułatwienia połknięcia. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłków lub między posiłkami. Preparat Levoxa tabletki należy zażywać co najmniej 2 godziny przed przyjęciem soli żelaza, preparatów zobojętniających kwas żołądkowy lub sukralfatu lub 2 godziny po ich zastosowaniu, ponieważ leki te mogą zmniejszać wchłanianie (patrz punkt 4.5).

Poniżej zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania preparatu 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 zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10 do 14 dni
Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	250 do 500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 14 dni
Niepowikłane zakażenia układu moczowego	250 mg raz na dobę	3 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	250 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Zakażenia skóry i tkanek miękkich	250 mg raz na dobę lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 14 dni

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

(klirens kreatyniny ≤50 ml/min)

	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Klirens kreatyniny	Pierwsza dawka: 250 mg	Pierwsza dawka: 500 mg	Pierwsza dawka: 500 mg
50-20 ml/min	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 250 mg/24 h	następnie: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	następnie: 125 mg/48 h	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 125 mg/12 h
<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie lub CAPD) ¹	następnie: 125 mg/48 h	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 125 mg/24 h

¹ Po hemodializie lub ambulatoryjnej ciągłej dializie otrzewnowej (CAPD) nie jest konieczne podanie dodatkowej dawki.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby nie byli obserwowani w czasie badań klinicznych. Jednakże korekta dawki nie wydaje się 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 korekta dawki z przyczyn innych niż zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lewofloksacynę lub inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Padaczka.
- Zapalenie ścięgien związane ze stosowaniem fluorochinolonów w przeszłości.
- Stosowanie u dzieci i młodzieży przed zakończeniem okresu wzrostu.
- Ciąża.
- Okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat Levoxa nie zawsze jest optymalną terapią pneumokokowego zapalenia płuc, zwłaszcza w cięższych przypadkach.

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

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Rzadko może wystąpić zapalenie ścięgien. Najczęściej obejmuje ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Ryzyko zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna zwiększa się u osób w podeszłym wieku i u pacjentów stosujących kortykosteroidy. Zaleca się ścisłą kontrolę tych pacjentów w przypadku stosowania u nich preparatu Levoxa. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgien, powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeżeli podejrzewa się zapalenie ścięgien, należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu Levoxa i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie kończyny).

Choroba związana z *Clostridium difficile*

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu stosowania preparatu Levoxa, może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile*; najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Jeśli podejrzewa się rzekomobłoniaste zapalenie jelit, stosowanie preparatu Levoxa należy natychmiast przerwać i poddać pacjenta leczeniu podtrzymującemu oraz w razie konieczności zastosować niezwłoczne specyficzne leczenie (np. doustne podanie wankomycyny). W tej sytuacji klinicznej przeciwwskazane są preparaty hamujące perystaltykę jelit.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek

Preparat Levoxa jest przeciwwskazany u pacjentów z padaczką w wywiadzie i, tak jak inne fluorochinolony, należy go stosować z zachowaniem wszelkich środków ostrożności zarówno u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek, jak i u pacjentów ze współistniejącymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, jednocześnie leczonych fenbufenem lub podobnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lub preparatami obniżającymi próg drgawkowy, takimi jak teofilina (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy skorygować dawkę preparatu Levoxa.

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Chociaż nadwrażliwość na światło występuje bardzo rzadko w trakcie stosowania lewofloksacyny, zaleca się, aby pacjenci unikali zbędnej ekspozycji na silne światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UV (np. lampy kwarcowe, solarium), aby zapobiegać wystąpieniu nadwrażliwości.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

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

Zaburzenia serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów ze stwierdzonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT, np. u pacjentów:

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

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

Hipoglikemia

Tak, jak w przypadku wszystkich chinolonów, odnotowano przypadki hipoglikemii, zazwyczaj u pacjentów z cukrzycą przyjmujących jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. Zaleca się u tych pacjentów dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, odnotowano przypadki obwodowej neuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, która może wystąpić nagle. Należy przerwać stosowanie lewofloksacyny, jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, aby zapobiec rozwojowi nieodwracalnych zmian (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi preparatami i inne rodzaje interakcji

Sole żelaza, leki zobojętniające zawierające sole magnezu lub glinu

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacząco zmniejszone podczas jednoczesnego podawania preparatu Levoxa w postaci tabletek z solami żelaza lub preparatami zobojętniającymi zawierającymi sole

magnezu lub glinu. Zaleca się, aby preparaty zawierające dwu- i trójwartościowe kationy, takie jak sole żelaza, lub preparaty zobojętniające zawierające sole magnezu lub glinu były przyjmowane 2 godziny przed przyjęciem preparatu Levoxa lub 2 godziny po jego zastosowaniu. Nie stwierdzono interakcji z węglanem wapnia.

Sukralfat

Jednoczesne przyjmowanie sukralfatu znacząco zmniejsza biodostępność preparatu Levoxa. Jeśli pacjent powinien przyjmować oba preparaty jednocześnie, zaleca się przyjmowanie sukralfatu 2 godziny po podaniu preparatu Levoxa w postaci tabletek.

Doustne środki antykoncepcyjne

Niektóre antybiotyki mogą w rzadkich przypadkach zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez zaburzanie hydrolizy sprzężonych steroidów przez bakterie w jelitach, a następnie wchłanianie zwrotne niesprężonych steroidów. Stężenie aktywnych steroidów w osoczu krwi może być przez to zmniejszone.

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyny z teofiliną. Jednakże w przypadku jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi preparatami obniżającymi próg drgawkowy może wystąpić wyraźne obniżenie progu drgawkowego. Stężenie lewofloksacyny jest około 13% wyższe w obecności fenbufenu niż wtedy, gdy lewofloksacyna jest podawana jako jedyny preparat.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna wywierają istotny statystycznie wpływ na eliminację lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny jest zmniejszany przez cymetydynę (24%) i przez probenecyd (34%). Powodem jest blokowanie przez oba leki wydalania lewofloksacyny w cewkach nerkowych. Jednakże w badanym zakresie dawek istotne statystycznie różnice w kinetyce nie wydają się mieć znaczenia klinicznego.

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

Cyklosporyna

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

Antagoniści witaminy K

Zgłaszano zwiększenie wartości wyników badań krzepliwości krwi (PT/INR) i (lub) występowanie krwawień, które mogą mieć ciężki przebieg, u pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryna). Dlatego należy regularnie wykonywać badanie krzepliwości krwi u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K.

Posiłki

Nie występuje istotna klinicznie interakcja z pokarmem. Preparat Levoxa w postaci tabletek może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Leki wywierające wpływ na odstęp QT

Lewofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki wpływające na odstęp QT (np. leki przeciwartmienne należące do grupy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpyszotyczne), patrz punkt 4.4.

Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących lewofloksacynę mogą podczas oznaczania opioidów w moczu występować wyniki fałszywie dodatnie. Konieczne może być potwierdzenie pozytywnego wyniku testu wykrywającego opioidy poprzez zastosowanie bardziej specyficznej metody.

Inne istotne informacje

Przeprowadzono badania farmakologiczne, aby ustalić możliwość występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną a powszechnie zalecanymi preparatami. Jednoczesne stosowanie lewofloksacyny z takimi preparatami, jak węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna, warfaryna nie zaburzało farmakokinetyki lewofloksacyny w stopniu istotnym klinicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały występowania specjalnego wpływu. Jednakże wobec braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz z powodu wykazanego doświadczalnie ryzyka uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek wzrostowych rozwijającego się organizmu, nie należy stosować preparatu Levoxa u ciężarnych kobiet.

Laktacja

Brak informacji dotyczących wydzielania lewofloksacyny do mleka kobiecego. Dlatego nie należy podawać preparatu Levoxa w okresie karmienia piersią. Inne chinolony przenikają do ludzkiego mleka w ilościach mogących mieć wpływ na dziecko, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych.

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

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, 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

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia lewofloksacyną. Częstość występowania została określona następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$, włącznie z pojedynczymi przypadkami)

Zakażenia i zakażenia pasożytnicze

Niezbyt często: nadmierny rozwój grzybów i namnażanie innych opornych drobnoustrojów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: eozynofilia, leukopenia.

Rzadko: neutropenia, trombocytopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza.

Pojedyncze przypadki: niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, wstrząs rzekomoanafilaktyczny), alergiczne zapalenie płuc.

Pojedyncze przypadki: ciężkie wykwity pęcherzowe, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella) i wysiękowy rumień wielopostaciowy.

Reakcje na skórze i błonach śluzowych oraz reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne mogą czasami wystąpić nawet po pierwszej dawce.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), senność, bezsenność.

Rzadko: parestezje, drżenia, lęk, depresja, reakcje psychotyczne i zachowanie niebezpieczne dla pacjenta, w tym myśli lub próby samobójstwa, pobudzenie, splątanie, drgawki.

Bardzo rzadko: obwodowa neuropatia czuciowa i czuciowo-ruchowa, zaburzenia widzenia i słuchu, zaburzenia smaku i węchu, omamy.

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia.

Bardzo rzadko: wstrząs (rzekomoanafilaktyczny).

Częstość nieznana: arytmia komorowa i *torsades de pointes* (zgłaszane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: niedociśnienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli, duszność.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: nudności, biegunka.

Niezbyt często: brak łaknienia, wymioty, ból brzucha, niestrawność.

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

Bardzo rzadko: hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny.

Bardzo rzadko: reakcje wątrobowe, takie jak zapalenie wątroby.

Częstość nieznana: ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby notowano po zastosowaniu lewofloksacyny, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami zasadniczymi (np. posocznica).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, wysypka.

Rzadko: pokrzywka.

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

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

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

Pojedyncze przypadki: rabdomioliza.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: uczucie zmęczenia.

Bardzo rzadko: gorączka.

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

Zaburzenia naczyń

Zapalenie naczyń na tle nadwrażliwości.

Zaburzenia układu nerwowego

Objawy pozapiramidowe i inne zaburzenia koordynacji mięśniowej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Napady porfirii 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 preparatu Levoxa w postaci tabletek są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, oraz drgawki, wydłużenie odstępu QT, a także reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i nadżerki błony śluzowej.

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: fluorowane chinolony, kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym preparatem przeciwbakteryjnym i jest S-enancjomerem racemicznej substancji czynnej - ofloksacyny.

Sposób działania

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

Stężenia graniczne

Ze wstępnych ustaleń NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) wynika, że stężenia graniczne hamujące rozwój drobnoustrojów (MIC), umożliwiające różnicowanie pomiędzy organizmami wrażliwymi i średnio wrażliwymi oraz organizmami średnio wrażliwymi i opornymi są następujące:

wrażliwe ≤ 2 mg/l, oporne ≥ 8 mg/l.

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 w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Dlatego przedstawione informacje dostarczają tylko przybliżonych wskazówek dotyczących prawdopodobieństwa występowania oporności wśród określonych drobnoustrojów. Wyszczególniono wyłącznie drobnoustroje istotne z uwagi na kliniczne wskazania do stosowania preparatu.

Zakres działania przeciwbakteryjnego *in vitro* – kategorie z zakresem oporności występujących w Europie, w przypadkach znanego występowania różnic

Wrażliwe

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie:

*Enterococcus faecalis*¹

10-35%

*Staphylococcus aureus*¹ wrażliwy na metycylinę
Staphylococcus koagulazo-ujemny, wrażliwy na metycylinę 0-30%
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus spp., grupy C i G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹ średnio wrażliwy i oporny na penicylinę
*Streptococcus pyogenes*¹

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne:

<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	40%
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	7%
<i>Eikenella corrodens</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	7%
<i>Escherichia coli</i> ¹	0-20%
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ wrażliwy i oporny na ampicylinę	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ¹	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹	<5-10%
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ β+ / β-	
<i>Morganella morganii</i> ¹	5%
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i> ¹	0-15%
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Providencia stuartii</i>	35%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	10-50%
<i>Serratia marcescens</i> ¹	7%

Drobnoustroje beztlenowe:

Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

Inne drobnoustroje:

*Chlamydia pneumoniae*¹
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis
*Legionella pneumophila*¹
*Mycoplasma pneumoniae*¹
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Średnio wrażliwe

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie:

Staphylococcus hemolyticus oporny na metycylinę

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne:

Burkholderia cepacia

Drobnoustroje beztlenowe:

Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides vulgatus
Clostridium difficile

Oporne

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę

Staphylococcus coagulase oporny na metycylinę

¹ Skuteczność kliniczna potwierdzona badaniami klinicznymi.

Inne informacje

Głównym mechanizmem oporności jest mutacja gyr-A. W warunkach *in vitro* stwierdza się oporność krzyżową pomiędzy lewofloksacyną a innymi fluorochinolonami.

Nabyta oporność na lewofloksacynę została ostatnio udokumentowana w 1997 roku:

- *Streptococcus pneumoniae* Francja $\leq 1\%$

- *Haemophilus influenzae*: rzadko.

Z powodu mechanizmu działania w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa pomiędzy lewofloksacyną a innymi grupami leków przeciwbakteryjnych.

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%.

Lewofloksacyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek 50–600 mg.

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 (ELF)

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 mięszu płuc

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

Przenikanie do płynu wewnątrz pęcherzykowego

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w płynie wewnątrz pęcherzykowym osiągnęte jest w trzeciej dobie leczenia, po 2–4 godzinach po podaniu preparatu 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 tkanki gruczołu krokowego

Po doustnym podaniu 500 mg lewofloksacyny raz na dobę przez 3 dni, średnie stężenie w tkance 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 h 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 h).

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.

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 poniższej tabeli:

Cl_{CR} [ml/min]	<20	20–40	50–80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [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 klirensem 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 istotne klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Średnia dawka śmiertelna (LD_{50}) dla myszy i szczurów po doustnym podaniu lewofloksacyny zawierała się w granicach 1 500–2 000 mg/kg mc.

U małych podanie doustne lewofloksacyny w dawce 500 mg/kg mc. nie wywoływało znaczących działań oprócz wymiotów.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Na szczurach i małpach przeprowadzono badania trwające miesiąc i 6 miesięcy. Stosowane dawki wynosiły: u szczurów - 50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 20, 80 i 320 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy oraz u małych - 10, 30 i 100 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 10, 25 i 62,5 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy. Objawy niepożądane występujące w wyniku podawania preparatu były u szczurów nieznaczne, niewielkie objawy obserwowano po zastosowaniu dawki 200 mg/kg mc./dobę - było to zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i niewielkie odchylenia w wynikach badań hematologicznych i biochemicznych.

Na podstawie tych badań ustalono największą dawkę nie powodującą działań niepożądanych: po 1 miesiącu stosowania - na poziomie 200 mg/kg mc./dobę, a po 6 miesiącach stosowania - na poziomie 20 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność u małp podczas doustnego podawania preparatu była minimalna. Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy ciała, ślinienie, biegunkę i zmniejszenie pH moczu u niektórych zwierząt. W badaniach trwających 6 miesięcy nie obserwowano działań toksycznych. Największą dawkę nie powodującą działań niepożądanych ustalono na poziomie 30 mg/kg mc./dobę i 62,5 mg/kg mc./dobę odpowiednio po miesiącu i 6 miesiącach stosowania. Na podstawie trwających 6 miesięcy badań ustalono największą dawkę niepowodującą działań niepożądanych na poziomie 20 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 62,5 mg/kg mc./dobę u małp.

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. Jednym działaniem było spowolnienie dojrzewania płodu, będące wynikiem toksycznego wpływu preparatu 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 mikrojąderekowy, 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 jam). Działanie to było bardziej nasilone u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sól sodowa fumaranu stearylu

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kopowidon

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

Otoczka tabletki:

Opadry II różowy [laktoza jednowodna, hypromeloza 15 cP, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

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

Pojemnik HDPE z pokrywką LDPE, opakowania zawierają 50 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Levoxa, 250 mg: 14604

Levoxa, 500 mg: 14605

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

29.04.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.12.2011