

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Genoptim, 250 mg, tabletki powlekane

Levofloxacin Genoptim, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

250 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lewofloksacyny jako substancję czynną, co odpowiada 256,23 mg lewofloksacyny półwodnej.

500 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg lewofloksacyny jako substancję czynną, co odpowiada 512,46 mg lewofloksacyny półwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

250 mg:

Różowe, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „ML” i „62” po obu stronach głębokiego rowka dzielącego oraz z linią podziału po drugiej stronie.

500 mg:

Barwy brzoskwiowej, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „ML” i „63” po obu stronach głębokiego rowka dzielącego oraz z linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Levofloxacin Genoptim jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkt 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 wąglika: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

W przypadku wymienionych poniżej zakażeń produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe

- ostre bakteryjne zapalenie zatok
- zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli

- pozaszpitalne zapalenie płuc
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- niepowikłane zakażenia pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim podaje się raz lub dwa razy na dobę.

Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości drobnoustroju, będącego przyczyną zakażenia.

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim w postaci tabletek powlekanych może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną; ze względu na biorównoważność postaci dożylnej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej podano zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim:

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

Wskazanie	Dawka dobową (w zależności od ciężkości zakażenia)	Czas trwania leczenia (w zależności od ciężkości zakażenia)
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10 - 14 dni
Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym bakteryjnego zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7 - 10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 - 14 dni
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7 -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 - 14 dni
Płucna postać węgla	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 godz.	500 mg/24 godz.	500 mg/12 godz.
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 godz.	<i>następnie:</i> 250 mg/ 24 godz.	<i>następnie:</i> 250 mg/ 12 godz.
19-10 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/ 48 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/ 24 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/ 12 godz.
< 10 ml/min (w tym u osób poddanych hemodializie i CADO) ¹	<i>następnie:</i> 125 mg/ 48 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/ 24 godz.	<i>następnie:</i> 125 mg/ 24 godz.

¹ Nie jest wymagane podawanie dodatkowej dawki po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki, ponieważ lewofloksacyna nie jest w istotnym stopniu metabolizowana w wątrobie i jest wydalana głównie przez nerki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku, inne niż wynikające z uwzględnienia czynności nerek. (Patrz punkt 4.4 „Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

Populacja pediatryczna

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletki Levofloxacin Genoptim należy połykać w całości i z wystarczającą ilością płynu. Tabletki można podzielić wzdłuż linii podziału w celu dostosowania dawki. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed podaniem lub po podaniu soli żelaza, soli cynku, leków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających magnez lub glin, lub didanozyny (tylko preparaty didanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące) i sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie lewofloksacyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z padaczką
- u pacjentów z zaburzeniami ścięgien związanymi z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu
- u kobiet 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

Oporne na metycylinę szczepy *S. aureus* z dużym prawdopodobieństwem mogą być oporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. Dlatego też, nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu potwierdzonych zakażeń MRSA lub w przypadku podejrzenia tych zakażeń, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdzają wrażliwość drobnoustroju na lewofloksacynę (a użycie leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia zakażeń MRSA jest niewystarczające).

Lewofloksacynę można stosować w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub zapalenia oskrzeli, jeśli zakażenia te zostały właściwie zdiagnozowane.

Oporność na fluorochinolony *E. coli* - drobnoustroju wywołującego najczęściej zakażenia dróg moczowych - jest różna w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Lekarze powinni brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

Płucna postać wąglika: Stosowanie u ludzi opiera się na wynikach badań *in vitro* wrażliwości *Bacillus anthracis in vitro* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania u ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia wąglika.

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 godzin 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 mięszowego u pacjentów otrzymujących dawki dobowe lewofloksacyny 1000 mg oraz pacjentów 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 zakażeniem Clostridium difficile

Biegunka, szczególnie o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) z domieszką krwi, która wystąpiła w trakcie leczenia produktem leczniczym Levofloxacin Genoptim lub po jego zakończeniu (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby wywołanej zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, którego najcięższą 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 leczenia lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę są w tej sytuacji przeciwwskazane.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem występowania drgawek

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki. Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim jest przeciwwskazany u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i podobnie jak inne chinolony powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z predyspozycją do występowania drgawek lub u pacjentów jednocześnie leczonych substancjami czynnymi obniżającymi próg drgawkowy w mózgu, takimi jak teofilina (patrz punkt 4.5). Jeśli wystąpią drgawki, należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci z utajonym lub jawnym niedoborem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznych w trakcie stosowania leków przeciwbakteryjnych pochodnych chinolonowych. Dlatego, jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawkę Levofloxacin Genoptim należy dostosować (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może wywoływać ciężkie, potencjalnie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny), czasami już po przyjęciu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza prowadzącego lub lekarza pomocy doraźnej, który rozpocznie odpowiednie postępowanie ratunkowe.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem lewofloksacyny zaobserwowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym toksyczne martwicze oddzielanie 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, zgłaszano 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 leki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. Zgłaszano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Jeśli pacjent zgłasza zaburzenia stężenia glukozy we krwi, należy natychmiast przerwać leczenie produktem Levofloxacin Genoptim oraz należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego.

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

W trakcie leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu zapobiegania nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjenci unikali niepotrzebnej ekspozycji na silne promieniowanie słoneczne lub sztuczne promieniowanie ultrafioletowe (np. lampy kwarcowe, solarium) w czasie leczenia lewofloksacyną oraz przez 48 godzin po jego zaprzestaniu.

Pacjenci leczenia antagonistami witaminy K

Z powodu możliwości zwiększenia wskaźników krzepnięcia (PT/INR) i (lub) wystąpienia krwawienia u pacjentów leczonych lewofloksacyną jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryną), należy wykonywać kontrolne testy krzepnięcia krwi w czasie jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiatryczne

U pacjentów leczonych chinolonami, w tym lewofloksacyną zgłaszano reakcje psychiatryczne. W bardzo rzadkich przypadkach prowadziły one do myśli samobójczych i zachowań zagrażających życiu - czasem nawet po podaniu pojedynczej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia tych reakcji u pacjenta, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjenta należy pouczyć, aby skontaktował się z lekarzem przepisującym ten produkt w celu uzyskania porady.

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego i rozpocząć odpowiednie postępowanie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak na przykład:

- wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT
- jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstępy QT (np. leki przeciwaritmiczne z klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne makrolidy, leki przeciwpsychotyczne)
- niewyrównane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- choroby serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia)

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety, mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstępy QTc. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, w tych populacjach. (Patrz 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 i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki marskości wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Należy zalecić pacjentom, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwy brzuch, przerwali leczenie i zgłosili się do lekarza prowadzącego.

Zaostrzenie miastonii

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Ciężkie działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu, w tym zakończone zgonem i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

Zaburzenia widzenia

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiejkolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z 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.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wynik testu wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku za pomocą bardziej swoistej metody.

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

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalność zastawki aortalnej i mitralnej po przyjęciu fluorochinolonów.

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).

Z tego względu fluorochinolony należy stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca, lub u pacjentów z wcześniej rozpoznanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty, albo chorobą zastawki serca, lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi:

- 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 Behceta, 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 wsierdza).

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

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.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Levofloxacin Genoptim

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas solny w żołądku zawierające magnez lub glin, didanozyna

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacznie zmniejszone, jeśli lewofloksacynę w postaci tabletek powlekanych podaje się razem z solami żelaza lub lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi magnez lub glin, lub z didanozyną (tylko preparaty didanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące). Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów i multiwitamin zawierających cynk, wydaje się zmniejszać ich wchłanianie doustne. Zaleca się, aby nie przyjmować preparatów zawierających kationy dwu- lub trójwartościowe, takich jak: sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas solny w żołądku zawierające magnez lub glin, czy didanozynę (tylko preparaty didanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące) w ciągu 2 godzin przed przyjęciem lub po przyjęciu lewofloksacyny w postaci tabletek powlekanych (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat

Jednoczesne stosowanie sukralfatu w znacznym stopniu zmniejsza biodostępność produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim. Jeśli pacjent musi stosować oba leki, sukralfat i produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim, najlepiej jest przyjmować sukralfat 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim (patrz punkt 4.2).

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniu klinicznym nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych pomiędzy teofiliną i lewofloksacyną. Jednakże w czasie jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub środkami obniżającymi próg drgawkowy dochodzi do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

Podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny z fenbufenem stężenie lewofloksacyny w osoczu było o 13% wyższe niż podczas stosowania leku w monoterapii.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny jest zmniejszany o 24% przez cymetydynę i o 34% przez probenecyd. Wynika to ze zdolności obu leków do hamowania wydalenia lewofloksacyny w cewkach nerkowych. Jednakże podczas podawania leku w dawkach stosowanych w badaniu istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby istotne statystycznie różnice kinetyczne miały znaczenie kliniczne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny z lekami zaburzającymi wydalanie w cewkach nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Inne istotne informacje

W badaniach klinicznych dotyczących farmakologii leku wykazano, że jednoczesne podawanie leków, takich jak węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna z lewofloksacyną nie zaburzało farmakokinetyki lewofloksacyny w stopniu istotnym klinicznie.

Wpływ produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

Okres półtrwania cyklosporyny wydłużył się o 33% podczas jednoczesnego podawania z lewofloksacyną. W przypadkach jednoczesnego podawania tych leków należy monitorować stężenie cyklosporyny w surowicy.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów leczonych lewofloksacyną jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryną) obserwowano zwiększenie wyników badań wskaźników krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, które mogą być poważne. Dlatego u pacjentów leczonych antagonistą witaminy K należy przeprowadzać testy krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT

Lewofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z ostrożnością u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe środki 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 istotna klinicznie interakcja z pokarmem. Dlatego produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim można przyjmować niezależnie od posiłku.

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, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka kobiet karmiących piersią; jednakże 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, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Lewofloksacyna nie spowodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane [np. zawroty głowy, pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego (błądźnikowego), senność, zaburzenia widzenia] mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji, dlatego mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy te zdolności są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane poniżej opierają się na danych z badań klinicznych z udziałem ponad 8 300 pacjentów i szerokich doświadczeń z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Częstości występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia grzybicze, w tym <i>Candida</i> 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)	reakcje anafilaktyczne ¹⁾ ; reakcje rzekomo-anafilaktyczne ¹⁾ (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*	bezsenność	niepokój; stan splątania; nerwowość	reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoja); depresja; pobudzenie; niezwykłe sny; Koszmary senne; delirium	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 (patrz punkty 4.3 i 4.4) parestezje; zaburzenia pamięci	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	szumy uszne	utrata słuchu; zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca **			tachykardia; palpacje	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 punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe **	<u>Odnosi się tylko do postaci dożylnej:</u> zapalenie żył		niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		skurcz oskrzeli; alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; wymioty; nudności	ból brzucha; niestrawność; wzdęcia; zaparcia		biegunka - krwawa, rzadko może być objawem zapalenia 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, GGTP)	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		żółtaczka i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4); zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ²⁾		wysypka; swięd;	polekowa reakcja z eozynofilią i	toksyczne martwicze oddzielanie się

		pokrzywka; nadmierna potliwość	objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4); rumień trwały polekowy	naskórka; zespół Stevens- Johnsona; rumień wielopostaciowy; reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4); leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; zapalenie błony śluzowej 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 mięśniowej, 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 dożylnej:</i> reakcje w miejscu wkłucia (ból, zaczerwienienie)	osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)

¹⁾ Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne mogą czasami wystąpić nawet po pierwszej dawce

²⁾ Reakcje śluzówkowo-skórne mogą czasami wystąpić nawet po pierwszej dawce

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów to:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

* 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).

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 u zwierząt i klinicznych badań farmakologicznych przeprowadzonych z zastosowaniem dawek przewyższających dawki terapeutyczne, najważniejszymi objawami, których można się spodziewać po ostrym przedawkowaniu produktu leczniczego Levofloxacin Genoptim są objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, drgawki oraz wydłużenie odstępu QT i reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

Po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu obserwowano objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, obejmujące stan splątania, drgawki, omamy i drżenie.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Z powodu możliwości wydłużenia odstępu QT należy podjąć monitorowanie zapisu EKG. W celu zabezpieczenia błony śluzowej żołądka można podać leki zobojętniające kwas żołądkowy. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CADO, nie są skuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie istnieje specyficzna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki chinolonowe, fluorochinolony

Kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów i jest enancjomerem S (-) racemicznej substancji leczniczej ofloksacyny.

Mechanizm działania

Jako antybiotyk fluorochinolonowy lewofloksacyna działa na kompleks DNA-DNA-gyraza i na topoizomerazę IV.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stopień działania przeciwbakteryjnego lewofloksacyny zależy od stosunku maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) lub pola 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 średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC [mg/l].

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 10.0, 01.01.2020):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> koagulazo-ujemne gronkowce	≤ 0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	≤ 0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	≤ 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 urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
wartości graniczne stężeń niepowiązane z konkretnymi gatunkami ⁴	≤ 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 regionu geograficznego oraz od czasu, dlatego konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli lokalne występowanie oporności jest takie, że zastosowanie produktu w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń jest wątpliwe, należy zasięgnąć porady eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus wrażliwy na metycylinę

Staphylococcus saprophyticus

Paciorkowce z grupy C i G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Peptostreptococcus

Inne

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę #

Staphylococcus spp koagulozo-ujemny

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Gatunki o oporności wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

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

Dystrybucja

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

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

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu **wyscielającego** 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.

Wydalenie

Po podaniu doustnym i dożylnym lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ($t_{1/2}$: 6-8 godzin).

Wydalenie odbywa się głównie przez nerki (> 85% podanej dawki leku).

Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił 175 +/- 29,2 ml/min.

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny po podaniu dożylnym i doustnym, co świadczy o tym, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość

Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek 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} [godz.]	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 i bardzo małe zależne od płci różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny. Brak dowodów wskazujących na znaczenie kliniczne tych różnic związanych z płcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych nieklinicznych, uzyskanych podczas konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, możliwego działania rakotwórczego oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, wykazano brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

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 chromosomowe 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 fotokarcynogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój guza.

Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wpływa 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:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon (typ A)

Hypromeloza (15 cP)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (6 cP) (E464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Polisorbat 80 (E433)

Żelaza tlenek żółty (E 172) [w tabletkach 500 mg]

Żelaza tlenek czerwony (E 172) [w tabletkach: 250 mg i 500 mg]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane 250 mg:

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim 250 mg jest dostępny w blistrach z przezroczystego PVC pokrytych PVDC/Aluminium, zawierających 5, 7 lub 10 tabletek.

Każde pudełko tekturowe zawiera jeden blister.

Tabletki powlekane 500 mg:

Produkt leczniczy Levofloxacin Genoptim 500 mg jest dostępny w blistrach z przezroczystego PVC pokrytych PVDC/Aluminium zawierających 5, 7, 10 lub 200 tabletek.

Opakowanie 5, 7, 10 tabletek - każde pudełko tekturowe zawiera jeden blister.

Opakowanie 200 tabletek – każde pudełko tekturowe zawiera 20 blisterów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Linia podziału tabletki umożliwia dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 65

02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg:

20157

500 mg:

20158

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.05.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.12.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.01.2024