

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Levofloxacin Noridem, 5 mg/mL, roztwór do infuzji

## **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każde 100 mL roztworu do infuzji zawiera 500 mg lewofloksacyny w postaci lewofloksacyny półwodnej.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każde 100 mL roztworu do infuzji zawiera 15,4 mmol (354,2 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, zielonkawożółty roztwór.

Osmolalność roztworu do infuzji wynosi około 300 mOsm/kg.

pH roztworu do infuzji wynosi około 4,8.

## **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Płucna postać węglik: profilaktyka poekspozycyjna (po kontakcie z bakteriami) i leczenie (patrz punkt 4.4).

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

- Pozaszpitalne zapalenie płuc;
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem, roztwór do infuzji, podaje się w powolnej infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie. Po początkowym podawaniu produktu leczniczego Levofloxacin Noridem w infuzji dożylniej, leczenie można zakończyć, stosując produkt leczniczy w odpowiedniej postaci doustnej uznanej za odpowiednią dla danego pacjenta, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tabletek powlekanych. Ze względu na biorównoważność postaci dożylniej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

### Dawkowanie

Niżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu leczniczego Levofloxacin Noridem:

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

<b>Wskazanie</b>	<b>Schemat dawkowania dobowego (zależnie od ciężkości zakażenia)</b>	<b>Całkowity czas trwania leczenia<sup>1</sup> (zależnie od ciężkości zakażenia)</b>
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
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 wąglika	500 mg raz na dobę	8 tygodni

<sup>1</sup> Czas trwania leczenia obejmuje leczenie dożylne i doustne. Czas do zmiany leczenia dożylnego na doustne zależy od stanu klinicznego pacjenta, ale zwykle wynosi od 2 do 4 dni.

*Szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 mL/min)*

	<b>Schemat dawkowania:</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Klirens kreatyniny</b>	<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 i ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej) <sup>1</sup>	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h

<sup>1</sup> Żadne dodatkowe dawki nie są konieczne po zakończeniu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, ponieważ lewofloksacyna nie jest metabolizowana w wątrobie w istotnym stopniu, a wydalana jest głównie przez nerki.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki z przyczyn innych niż zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 „Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

*Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Levofloxacin Noridem jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem jest przeznaczony do podawania wyłącznie w powolnej infuzji dożylniej; można go podawać raz lub dwa razy na dobę. Infuzja musi trwać co najmniej 30 minut w przypadku podawania dawki 250 mg lub 60 minut w przypadku podawania dawki 500 mg produktu leczniczego Levofloxacin Noridem (patrz punkt 4.4).

Informacje dotyczące niezgodności przedstawiono w punkcie 6.2, a dotyczące zgodności z innymi roztworami do infuzji w punkcie 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego Levofloxacin Noridem nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z padaczką;
- u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku problemów ze ścięgnami związanymi ze stosowaniem fluorochinolonów;
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu;
- w okresie 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 rozwoju oporności*

Jest bardzo prawdopodobne, że metycylinooporne szczepy *S. aureus* (MRSA) są także odporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. Dlatego nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń wywołanych lub prawdopodobnie wywołanych przez MRSA, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustrojów na lewofloksacynę (a leki przeciwbakteryjne zwykle stosowane w leczeniu zakażeń MRSA zostały uznane za nieodpowiednie).

Oporność *E. coli* (najczęstszego patogenu związanego z zakażeniem dróg moczowych) na fluorochinolony jest różna w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Podczas przepisywania leku zaleca się brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

#### *Plucna postać węgliką*

Stosowanie u ludzi opiera się na wynikach badań wrażliwości *in vitro* *Bacillus anthracis* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania u ludzi. Prowadzący leczenie lekarze powinni się odnieść do krajowych i/lub międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia zakażenia węgliką.

#### *Długotrwałe, powodujące niesprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane*

U pacjentów otrzymujących antybiotyki chinolonowe i fluorochinolonowe, niezależnie od wieku i obecności czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (trwających miesiące lub lata), powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leków, wpływających na różne (niekiedy wiele) układy i narządy (układ mięśniowo-szkieletowy, układ nerwowy, sprawność psychiczna i zmysły). Stosowanie lewofloksacyny należy przerwać natychmiast po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego, a pacjentom należy zalecić zwrócenie się do lekarza przepisującego leczenie w celu uzyskania porady (patrz punkt 4.8).

### *Czas trwania infuzji*

Należy przestrzegać zalecanego czasu infuzji lewofloksacyny: dawkę 250 mg podaje się przez co najmniej 30 minut, zaś dawkę 500 mg produktu leczniczego Levofloxacin Noridem podaje się przez co najmniej 60 minut. Wiadomo, że podczas infuzji ofloksacyny może wystąpić tachykardia i czasowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Rzadko znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zapaść krążeniową. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (*l*-izomer ofloksacyny) wystąpi znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, infuzję należy natychmiast przerwać.

### *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 fluorochinolonami a występowanie tego problemu zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone u pacjentów otrzymujących lewofloksacynę w dawce dobowej 1000 mg, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszzowego i u pacjentów jednocześnie leczonych kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (tj. bolesny obrzęk, stan zapalny) leczenie lewofloksacyną należy przerwać i rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie chorej kończyny, np. zastosować jej unieruchomienie. W przypadku wystąpienia objawów choroby dotyczącej ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

### *Mioklonie*

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

### *Choroba związana z *Clostridium difficile**

Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i/lub z krwią, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD). Nasilenie CDAD może sięgać od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest rozważenie takiego rozpoznania u pacjentów, u których ciężka biegunka wystąpiła w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Podejrzenie lub potwierdzenie CDAD stanowi podstawę do natychmiastowego przerwania stosowania lewofloksacyny i niezwłocznego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia. Stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit jest w tej sytuacji przeciwwskazane.

### *Pacjenci ze skłonnością do napadów drgawkowych*

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać napady drgawkowe. Stosowanie lewofloksacyny jest przeciwwskazane u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) oraz, podobnie jak inne chinolony, należy ją stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze skłonnością do napadów drgawkowych lub otrzymujących jednocześnie substancje czynne obniżające mózgowy próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 4.8) należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

### *Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej*

Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej podczas leczenia lekami przeciwbakteryjnymi z grupy chinolonów. W związku z tym w razie konieczności zastosowania u nich lewofloksacyny należy monitorować, czy nie występuje u tych pacjentów hemoliza.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować dawkę produktu leczniczego Levofloxacin Noridem (patrz punkt 4.2).

### *Reakcje nadwrażliwości*

Lewofloksacyna może powodować ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy do wstrząsu anafilaktycznego włącznie), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem pogotowia ratunkowego, który zastosuje odpowiednie działania ratujące życie.

### *Ciężkie skórne działania niepożądane*

W związku ze stosowaniem lewofloksacyny zaobserwowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN, znane również jako zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą stanowić zagrożenie życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania leku należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz należy ich uważnie monitorować. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących 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 danego 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 zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię, występujące częściej u pacjentów w podeszłym wieku, zwykle u chorych na cukrzycę jednocześnie stosujących doustny lek hipoglikemizujący (np. glibenklamid) albo insulinę. Opisywano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U chorych na cukrzycę zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Leczenie lewofloksacyną należy niezwłocznie przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia poziomu glukozy we krwi. Należy wówczas rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach.

### *Zapobieganie nadwrażliwości na światło*

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu zapobiegania nadwrażliwości na światło zaleca się, aby podczas leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną pacjent nie narażał się niepotrzebnie na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solarium).

### *Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K*

U pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistą witaminy K (np. warfaryną) należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi ze względu na możliwość zwiększenia ich wartości (PT, INR) i (lub) ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

### *Reakcje psychotyczne*

U pacjentów otrzymujących chinolony, w tym lewofloksacynę, odnotowano występowanie reakcji psychotycznych. Bardzo rzadko, niekiedy już po pojedynczej dawce lewofloksacyny, postępowały one do myśli samobójczych i zachowań zagrażających bezpieczeństwu pacjenta (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać podawanie lewofloksacyny natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych oraz doradzić pacjentom kontakt z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady. Należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii przeciwbakteryjnej, nieopartej na fluorochinolonach i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Należy zachować ostrożność 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:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT
- jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstę QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwpyszotyczne)
- niewyrównane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia)

Osoby w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwe na działanie leków wydłużających odstę QT. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania u takich osób fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny. (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 lub czuciowo-ruchowej, z takimi objawami, jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentów leczonych lewofloksacyną należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza przed podjęciem dalszego leczenia w razie wystąpienia objawów neuropatii (takich jak ból, wrażenie pieczenia, mrowienia, drętwienia lub osłabienia), w celu uniknięcia wystąpienia potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Podczas stosowania lewofloksacyny zgłaszano, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową, np. posocznicą, przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o konieczności przerwania leczenia i zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby wątroby, takich jak: jałłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość uciskowa brzucha.

### *Zaostrzenie miastonii*

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. W okresie po wprowadzeniu do obrotu notowano u pacjentów z miastenią otrzymujących fluorochinolony ciężkie działania niepożądane, w tym zakończone zgonem i wymagające zastosowania oddychania wspomaganego. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

### *Zaburzenia widzenia*

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą (patrz punkty 4.7 i 4.8).

### *Nadkażenie*

Stosowanie lewofloksacyny, zwłaszcza długotrwałe, może powodować nadmierny wzrost 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 bardziej swoistą metodą.

Lewofloksacyna może hamować wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, przez co może powodować fałszywie ujemny wyniki w bakteriologicznej diagnostyce gruźlicy.

### *Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty oraz niedomykalność/niewydolność zastawki serca*

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i

rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności/niewydolności różnych zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Z tego względu fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków albo wrodzonej choroby zastawki serca lub osób z wcześniej rozpoznany tętniak aorty i/lub rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi:

- do wystąpienia zarówno tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności/niewydolności zastawki serca (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów), lub dodatkowo
- do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżycza czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- do wystąpienia niedomykalności/niewydolności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia).

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

Należy pouczyć pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w szpitalnym oddziale ratunkowym w razie wystąpienia nagłego bólu brzucha, pleców lub bólu w klatce piersiowej (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku ostrej duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

#### *Ostre zapalenie trzustki*

U pacjentów stosujących lewofloksacynę może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów, u których występują nudności, złe samopoczucie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ostry ból brzucha lub wymioty należy poddać natychmiastowej ocenie lekarskiej. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny; a w przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać leczenia lewofloksacyną. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

#### *Zaburzenia dotyczące krwi*

Podczas leczenia lewofloksacyną może dojść do rozwinięcia niewydolności szpiku kostnego, w tym leukopenii, neutropenii, pancytopenii, niedokrwistości hemolitycznej, trombocytopenii, niedokrwistości aplastycznej lub agranulocytozy (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się występowanie któregośkolwiek z tych zaburzeń krwi, należy monitorować morfologię krwi. W razie nieprawidłowych wyników należy rozważyć przerwanie leczenia lewofloksacyną.

#### *Zawartość sodu*

Ten produkt leczniczy zawiera 7,7 mmol (177,1 mg) sodu na dawkę 50 mL i 15,4 mmol (354,2 mg) sodu na dawkę 100 mL, co odpowiada 8,85% i 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Levofloxacin Noridem

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednak podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia mózgowego progu drgawkowego. Stężenie lewofloksacyny podczas stosowania razem z fenbufenem było o około 13% większe, niż podczas podawania samej lewofloksacyny.

#### *Probenecyd i cymetydyna*

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Cymetydyna i probenecyd zmniejszyły klirens nerkowy lewofloksacyny odpowiednio o 24% i 34% w wyniku blokowania wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików nerkowych. Jednakże, podczas stosowania dawek ocenianych w tym badaniu, statystycznie znamienne różnice w kinetyce nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny z produktami leczniczymi wpływającymi na wydzielanie do kanalików nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Inne istotne informacje*

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

#### Wpływ produktu leczniczego Levofloxacin Noridem na inne produkty lecznicze

##### *Cyklosporyna*

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

##### *Antagoniści witaminy K*

U pacjentów otrzymujących lewofloksacynę razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną) zgłaszano zwiększenie wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i/lub krwawienia o potencjalnie poważnym nasileniu. Dlatego, u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K, należy monitorować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

##### *Leki wydłużające odstęp QT*

Lewofloksacynę, tak jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwartmyczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne, patrz punkt 4.4, „Wydłużenie odstępu QT”).

##### *Inne istotne informacje*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, lewofloksacyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny (która jest wskaźnikowym substratem CYP1A2), co świadczy o tym, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jednak ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi oraz na dane doświadczalne wskazujące na ryzyko uszkodzenia przez

fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, nie wolno stosować lewofloksacyny u kobiet w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3)

#### Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Levofloxacin Noridem u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka kobiet karmiących, jednak inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi oraz na dane doświadczalne wskazujące na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, nie wolno stosować lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### Płodność

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane [np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego (błędnikowego), senność, zaburzenia widzenia] mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, a tym samym mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie samochodu lub obsługa maszyn).

### **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe informacje opierają się na danych z badań klinicznych z udziałem ponad 8300 pacjentów oraz na obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu do obrotu.

Częstości przedstawione w tabeli zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (od <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (od <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (od <math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie można oszacować jej na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie drożdżakowe wywoływane przez grzyby z rodzaju <i>Candida</i> Oporność patogenu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia Eozynofilia	Małopłytkowość Neutropenia	Niewydolność szpiku kostnego, w tym niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza,

				niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu odpornościowego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	Wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup> Wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>a</sup> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne			Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	Hiperglikemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne*	Bezsenna	Zaburzenia lękowe Stan dezorientacji Nerwowość	Reakcje psychotyczne (przykładowo z omamami, paranoją) Depresja Pobudzenie Nietypowe sny Koszmary senne Majaczenie	Zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym wyobrażenia samobójcze lub próba samobójcze (patrz punkt 4.4) Mania
Zaburzenia układu nerwowego*	Ból głowy Zawroty głowy	Senność Drżenia Zaburzenia smaku	Drgawki (patrz punkt 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 brak węchu Dyskineza Zaburzenia pozapiramidowe Brak smaku Omdlenie Łagodne naciśnienie śródczaszkowe Mioklonie
Zaburzenia dotyczące oka			Zaburzenia widzenia, jak niewyraźne	Przemijająca utrata wzroku (patrz punkt 4.4)

			widzenie (patrz punkt 4.4)	Zapalenie naczyń
Zaburzenia ucha i błędnika*		Zawroty głowy z uczuciem wirowania	Szumy uszne	Utrata słuchu Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca**			Tachykardia, kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy, który może spowodować zatrzymanie akcji serca Komorowe zaburzenia rytmu serca i zaburzenia typu torsades de pointes (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**	<i>Dotyczy wyłącznie postaci podawanej dożylnie:</i> Zapalenie naczyń żylnych		Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Skurcz oskrzeli Alergiczne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności	Ból brzucha Niestrawność wzdęcia; Zaparcia		Biegunka – krwotoczna, która bardzo rzadko może wskazywać na zapalenie jelit, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4) Zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów	Wzrost stężenia		Żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym

	wątrobowych (AlAT/ AspAT, fosfataza zasadowa, GGT)	bilirubiny we krwi		przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową (patrz punkt 4.4) Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <sup>b</sup>		Wysypka Świąd Pokrzywka Nadmierne pocenie	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4)  Wysypka polekowa o stałej lokalizacji	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka; Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4) Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń Zapalenie jamy ustnej Hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		Ból stawów Ból mięśni	Choroby ścięgien (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) Osłabienie siły mięśni, które może mieć szczególne znaczenie 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		Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Ostra niewydolność nerek (np. na skutek śródmiąższowego zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	<i>Dotyczy wyłącznie postaci podawanej dożylnie:</i> Reakcja w miejscu podania infuzji (ból,	Astenia	Gorączka	Ból (w tym ból pleców, w klatce piersiowej i ból kończyn)

	zaczerwie- nienie)			
--	-----------------------	--	--	--

<sup>a</sup>Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne mogą czasami wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki.

<sup>b</sup> Reakcje w w obrębie skóry i błon śluzowych mogą czasami wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki.

Do innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fluorochinolonów należą napady

- porfirii u pacjentów z porfirią.

\*Podczas stosowania chinolonów i fluorochinolonów zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (trwających miesiące lub lata), powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich polekowych działań niepożądanych wpływających na szereg (niekiedy wiele) układów i narządów oraz zmysłów (w tym takie reakcje, jak zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie powodujące parestezje i nerwobólami, zmęczenie, objawy psychiatryczne (w tym zaburzenia snu, lęk, ataki paniki, depresja i myśli samobójcze), zaburzenia pamięci i koncentracji, zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu). Niektóre z nich odnotowano niezależnie od istniejących czynników ryzyka (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/niewydolności różnych zastawek serca (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu ważne 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

Zgodnie z wynikami badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania lewofloksacyny, są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak dezorientacja, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe i wydłużenie odstępu QT.

W okresie po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu obserwowano objawy ze strony OUN, w tym stan dezorientacji, drgawki, mioklonie, omamy i drzenie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT należy monitorować zapis EKG.

Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, są nieskuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie ma swoistej odtrutki.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony. Kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna Noridem jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów i S-enancjomerem racemicznej substancji czynnej — ofloksacyny.

#### *Mechanizm działania*

Jako lek przeciwbakteryjny z grupy fluorochinolonów, lewofloksacyna działa na kompleks DNA-gyryza DNA oraz na topoizomerazę IV.

#### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)*

Siła działania przeciwbakteryjnego lewofloksacyny zależy od stosunku maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) lub pola powierzchni pod krzywą (AUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC).

#### *Mechanizm oporności*

Oporność na lewofloksacynę jest nabywana w wielostopniowym procesie celowanej mutacji miejsc w obu typach topoizomerazy II, gyryza DNA i topoizomerazy IV. Na wrażliwość na lewofloksacynę mogą również wpływać inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (częste u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizmy aktywnego usuwania z komórki.

Obserwuje się krzyżową oporność między lewofloksacyną a innymi fluorochinolonami. Ze względu na mechanizm działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (ang. Minimum Inhibitory Concentration, minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) dla lewofloksacyny, które wymieniono poniżej:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Prewalencja oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia poważnych zakażeń. W razie konieczności, jeżeli prewalencja oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

#### **Gatunki zwykle wrażliwe**

##### Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę

*Staphylococcus saprophyticus*

Paciorkowce grupy C i G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

##### Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

Bakterie beztlenowe

*Peptostreptococcus*

Inne

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

**Gatunki, wśród których może wystąpić oporność nabyta**

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* oporny na metacylinę<sup>#</sup>

*Staphylococcus spp.* koagulazoujemne

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*

**Szczepy o oporności wrodzonej**

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecium*

Istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo, że metycylinooporne szczepy *S. aureus* (MRSA) będą również odporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

Pokarm ma niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 48 godzin po zastosowaniu dawki 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

### Dystrybucja

Okolo 30–40% lewofloksacyny wiąże się z białkami surowicy.

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

### Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych:

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu wyściełającego nabłonek dróg oddechowych, makrofagów w pęcherzykach płucnych, tkanki płuc, skóry (płynu surowiczego w pęcherzach), tkanki gruczołu krokowego i moczu. Jednakże 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 wydalanej z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

### Eliminacja

Lewofloksacyna po podaniu doustnym i dożylnym jest względnie powoli usuwana z osocza ( $T_{1/2}$ : 6 do 8 godzin). Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (>85 % podanej dawki).

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

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

### Liniowość

Lewofloksacynę cechuje farmakokinetyka liniowa w zakresie od 50 do 1000 mg.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *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 wydłuża się, jak podano w poniższej tabeli:

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg:

$Cl_{cr}$ [mL/min]	<20	20–49	50–80
$Cl_R$ [mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Różnice związane z płcią*

Oddzielne analizy dotyczące mężczyzn i kobiet wykazały małe lub bardzo małe różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny zależne od płci. Nie ma dowodów, aby te związane z płcią różnice miały znaczenie kliniczne.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Lewofloksacyna nie zaburzała płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów, a jej jedynym działaniem było opóźnienie dojrzewania płodów w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Lewofloksacyna nie wywoływała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii lub ssaków, ale wywoływała aberracje chromosomowe w warunkach *in vitro* w komórkach płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoisomerazy 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. Nie wykazano jakiegokolwiek wpływu genotoksycznego lewofloksacyny w teście fotomutagenności, a badanie działania fotokarcynogenne wykazało działanie zmniejszające rozwój komórek 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

Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań  
(Stężenie Na<sup>+</sup>: 154 mmol/L).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z heparyną ani z roztworami o odczynie zasadowym (np. z wodorowęglanem sodu). Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po wyjęciu z zewnętrznej torebki lub pudełka tekturowego: Do natychmiastowego wykorzystania po wyjęciu butelek z torebki lub pudełka tekturowego.

Rozcieńczenie przed podaniem nie jest konieczne.

W przypadku rozcieńzonego produktu wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 2 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć niezwłocznie po otwarciu. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik, chyba że rekonstrukcja/rozcienie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

**Butelki owinięte folią:** Przechowywać butelkę w zewnętrznej torebce, aby chronić butelkę przed światłem. Wykorzystać natychmiast po wyjęciu z torebki (patrz punkt 6.3).

**Butelki nieowinięte folią** należy przechowywać w pudełku tekturowym, aby były chronione przed światłem. Wykorzystać natychmiast po wyjęciu z pudełka tekturowego (patrz punkt 6.3).

Podczas infuzji nie jest wymagana ochrona przed światłem.

Obejrzeć przed użyciem. Stosować należy wyłącznie przezroczyste roztwory wolne od cząstek stałych.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonane z polipropylenu plastikowe butelki o pojemności 100 mL, z formowaną plastikową zakrętką, gumową uszczelką (typu II) i pierścieniem zaciskowym lub zatyczką z podwójnymi portami zawierającą wewnątrz gumową uszczelkę typu II (od wewnątrz) i dwa pierścienie zaciskowe (od zewnątrz). Każda butelka jest umieszczona w metalizowanej plastikowej torebce. Dostępne są opakowania tekturowe zawierające po 10 butelek.

Lub

Wykonane z polipropylenu plastikowe butelki o pojemności 100 mL, z formowaną plastikową zakrętką, gumową uszczelką (typu II) i pierścieniem zaciskowym lub zatyczką z podwójnymi portami zawierającą wewnątrz gumową uszczelkę typu II (od wewnątrz) i dwa pierścienie zaciskowe (od zewnątrz). Butelki zapakowane w pudełko tekturowe. Dostępne opakowania tekturowe zawierają po 1 lub 10 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem należy zużyć natychmiast po przebicium gumowego korka, aby zapobiec skażeniu bakteryjnemu. Podczas infuzji nie jest konieczna ochrona zawartości przed światłem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

### ***Mieszanie z innymi roztworami do infuzji:***

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji po rozcieńczeniu w zakresie stężeń (0,5-4 mg/mL):

- 0,9 % (9 mg/mL) roztwór chlorku sodu.
- 5 % (50 mg/mL) roztwór dekstrozy do wstrzyknięć.
- 2,5 % (25 mg/mL) roztwór dekstrozy w roztworze Ringera.

Połączone roztwory do żywienia pozajelitowego (aminokwasy, węglowodany, elektrolity).

Produkt leczniczy Levofloxacin Noridem można podawać samodzielnie lub w połączeniu z wlewem jednego z wymienionych powyżej roztworów.

Informacje na temat niezgodności opisano w punkcie 6.2.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noridem Enterprises Limited  
Makariou & Evagorou 1

Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nikozja  
Cypr

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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