

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane
Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 250 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Każda tabletkę powlekana zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane

Różowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „1” i „5” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

Różowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „1” i „4” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lewofloksacyna jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

W wymienionych powyżej zakażeniach Levofloxacin Aurovitas należy stosować tylko wtedy, gdy użycie leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia początkowego tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

- Odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Niepowikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Płucna postać węglik: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

Produkt Levofloxacin Aurovitas 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 Levofloxacin Aurovitas w postaci tabletek podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

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

Dawkowanie

Zaleca się następujące dawkowanie produktu Levofloxacin Aurovitas.

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
Bakteryjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7-14 dni
Niepowikłane zakażenia 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 wąglika	500 mg raz na dobę	8 tygodni

Szczególne grupy pacjentów

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

Klirens kreatyniny	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	<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 CADO) ¹	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h

¹ Nie ma konieczności podawania dodatkowych dawek po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletki produktu Levofloxacin Aurovitas należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż linii podziału w celu dostosowania dawki. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Tabletki produktu Levofloxacin Aurovitas należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub dwie godziny po przyjęciu soli żelaza, soli cynku, leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez lub aluminium lub dydanozyny (tylko preparaty dydanozyny z aluminium i magnezem zawierające środki buforujące) i sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie antybiotyku (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Lewofloksacyny w postaci tabletek nie stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z padaczką,
- u pacjentów, u których w przeszłości występowało zapalenie ścięgna, związane ze stosowaniem fluorochinolonów,
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu,
- u kobiet w ciąży,
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Lewofloksacynę można stosować w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i zaostrzenia przewlekłego 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* oraz na

wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia węglika.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Rzadko może wystąpić zapalenie ścięgna. Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna, czasami obustronne, może wystąpić w ciągu 48 h po rozpoczęciu leczenia lewofloksacyną i notowano je nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów otrzymujących dawki dobowe lewofloksacyny 1000 mg i u pacjentów stosujących kortykosteroidy. U pacjentów w podeszłym wieku należy dostosować dawkę dobową zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Dlatego konieczna jest uważna obserwacja tych pacjentów, jeśli przyjmują lewofloksacynę. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgna, powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgna, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie) chorego ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.8).

*Choroba związana z *Clostridium difficile**

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby rozważyć tę diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę są w tej sytuacji przeciwwskazane.

Pacjenci ze skłonnością do napadów padaczkowych

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W 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 wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznej w trakcie leczenia chinolonowymi lekami przeciwbakteryjnymi. Jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować dawkę produktu Levofloxacin Aurovitas (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogące zakończyć się śmiercią (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią takie reakcje, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem medycyny ratunkowej, który wdroży odpowiednie działania ratujące życie.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych,

takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią u niego reakcje obejmujące skórę i (lub) błony śluzowe, należy natychmiast – przed kontynuowaniem leczenia – skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Dysglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, notowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustne produkty lecznicze o działaniu hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. Odnotowano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

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

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

U pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryną), mogą zwiększyć się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT, INR) i (lub) nasilić się krwawienia. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty lecznicze, należy kontrolować wartości parametrów krzepnięcia krwi (patrz 4.5).

Reakcje psychiatryczne

Donoszono o występowaniu reakcji psychiatrycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. Bardzo rzadko następstwem tych reakcji były myśli samobójcze oraz zachowania zagrażające bezpieczeństwu pacjenta, występujące niekiedy po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny i wdrożyć 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 stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT;
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwpsychotyczne);
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- podeszły wiek;
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność stosując u tych pacjentów fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. (Patrz punkty 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku”, 4.5, 4.8 i 4.9).

Neuropatia obwodowa

U pacjentów przyjmujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, notowano występowanie obwodowej neuropatii czuciowej i obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, której początek może mieć gwałtowny przebieg (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, należy

przerwać stosowanie lewofloksacyny, aby zapobiec wystąpieniu stanu nieodwracalnego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny odnotowano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy pouczyć, że jeśli wystąpią u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak: jadłowstręt, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość brzucha, konieczne jest przerwanie leczenia i skontaktowanie się z lekarzem.

Zaostrzenie miastonii

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Ciężkie działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelne 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 jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Nadkażenie

Stosowanie lewofloksacyny, zwłaszcza długotrwale, może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin, dydanozyna

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacznie zmniejszone, jeśli tabletki Levofloxacin Aurovitas podaje się razem z solami żelaza lub lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, zawierającymi magnez lub glin lub z dydanozyną (tylko preparaty dydanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące). Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów i multiwitamin zawierających cynk, wydaje się zmniejszać ich wchłanianie po podaniu doustnym. Zaleca się, aby nie przyjmować produktów zawierających kationy dwu- lub trójwartościowe, takie jak: sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin, czy dydanozynę (tylko preparaty dydanozyny z aluminium i magnezem zawierające środki buforujące) w ciągu 2 godzin przed przyjęciem lub po przyjęciu tabletek Levofloxacin Aurovitas (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat

Biodostępność produktu Levofloxacin Aurovitas jest znacznie zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania z sukralfatem. Jeżeli pacjent stosuje jednocześnie sukralfat i produkt Levofloxacin Aurovitas, powinien przyjmować sukralfat 2 godziny po przyjęciu tabletek produktu Levofloxacin Aurovitas (patrz punkt 4.2).

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 produktami leczniczymi obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

Stężenie lewofloksacyny podczas stosowania razem z fenbufenem było o około 13% większe, niż podczas podawania samej lewofloksacyny.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Cymetydyna zmniejszyła klirens nerkowy lewofloksacyny o 24%, a probenecyd o 34%. Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez oba produkty 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 lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

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

Antagoniści witaminy K

Notowano zwiększanie się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, niekiedy ciężkie, u pacjentów przyjmujących lewofloksacynę razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). Dlatego, u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K, należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

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

Inne istotne informacje

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

Inne rodzaje interakcji

Pokarm

Nie ma klinicznie istotnych interakcji z pokarmem. Dlatego produkt Levofloxacin Aurovitas można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania lewofloksacyny 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 punkt 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu lewofloksacyny jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka ludzkiego; 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 punkt 4.3 i 5.3).

Płodność

Lewofloksacyna nie spowodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów.

4.7 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 obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niebyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, w tym zakażenia <i>Candida</i> ; oporność drobnoustrojów w		
Zaburzenia krwi		leukopenia;	trombocytopenia;	pancytopenia;

i układu chłonnego		eozynofilia	neutropenia	agranulocytoza; niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczyńioruchowy ; nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny ^a : wstrząs rzekomoanafilaktyczny ^a (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	hiperglikemia; śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	niepokój; stan splątania; nerwowość	reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoją); depresja; pobudzenie; niezwykłe sny; koszmary senne	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); parestezja	obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4); obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4); zaburzenia węchu, w tym utrata węchu; dyskineza; zaburzenia pozapiramidowe; brak smaku; omdlenie; łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	przemijająca utrata widzenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	szumy uszne	utrata słuchu; zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca			tachykardia; kołatanie serca	częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca; arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka

				wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe			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, GGT)	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		żółtaczką 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 ^b		wysypka; świąd; pokrzywka; nadmierna potliwość		toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka; zespół Stevensa-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 mięśni, co może być szczególne	rabdomioliza; zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4); zerwanie więzadła; zerwanie mięśnia; zapalenie stawów

			ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)	
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		osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)

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

^b Reakcje dotyczące błon śluzowych mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania lewofloksacyny w postaci tabletek są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady padaczkowe, wydłużenie odstępu QT oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

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

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT, należy kontrolować zapis EKG. Można zastosować leki zobojętniające w celu ochrony błony śluzowej żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CAPD, są nieskuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie ma specyficznego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Mechanizm oporności

Oporność na lewofloksacynę jest nabywana poprzez wielostopniowy proces celowanej mutacji miejsc w obu typach topoizomerazy II, gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (powszechne u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizm aktywnego usuwania z komórki mogą również wpływać na wrażliwość na lewofloksacynę.

Drobnoustroje odporne na lewofloksacynę wykazują oporność również na inne fluorochinolony (oporność krzyżowa). W związku z mechanizmem działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

Wartości graniczne

Zalecane przez EUCAST wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od 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 2.0, 01.01.2012)

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumonia</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z konkretnym gatunkiem ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

- ¹ Stężenia graniczne lewofloksacyny dotyczą leczenia dużymi dawkami.
- ² Niski poziom oporności na fluorochinolony (MIC cyprofloksacyny wynosi to 0,12-0,5 mg/ml) może wystąpić, ale nie ma dowodów, że ta oporność ma znaczenie kliniczne w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae*.
- ³ Szczepy, dla których MIC są większe od wartości granicznych, występują bardzo rzadko lub do tej pory ich niezaobserwowano. Identyfikacje i test wrażliwości każdego takiego wyodrębnionego szczepu należy powtórzyć, a w razie potwierdzenia wyniku – przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie będzie dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych wyodrębnionych szczepów, z wartościami MIC większymi od aktualnych wartości granicznych świadczących o oporności, szczepy te należy zgłaszać jako odporne.
- ⁴ Wartości graniczne odnoszą się do dawki doustnej 500 mg × 1 do 500 mg × 2 oraz dawki dożylnej 500 mg × 1 do 500 mg × 2.

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz od czasu, dlatego konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli lokalne występowanie oporności jest takie, że zastosowanie produktu w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń jest wątpliwe, należy zasięgnąć porady eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus wrażliwy na metycylinę
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus spp., grupy C i G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Peptostreptococcus

Inne

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Gatunki, wśród których może wystąpić problem odporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę #

Staphylococcus spp koagulazo-ujemny oporny

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 naturalnej

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 jest wchłaniana się szybko i niemal całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu 1-2 h. Całkowita biodostępność wynosi 99-100%.

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

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

Dystrybucja

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

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

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych:

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym, lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ($t_{1/2}$: 6-8 h). Wydalanie 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 podanej dożylnie i doustnie, co świadczy o tym, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość

Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie od 50 do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Na farmakokinetykę lewofloksacyny wpływa zaburzenie czynności nerek. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie nerkowe i klirens, a okres półtrwania zwiększa się, jak podano w tabeli poniżej.

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Analizy obejmujące osobno mężczyzn i kobiety wykazały małe lub bardzo małe zależne od płci różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny. Nie ma dowodów wskazujących na znaczenie klinicznie tych różnic związanych z płcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych nieklinicznych, uzyskanych podczas konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, możliwego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, 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 chromosomalne w hodowli in vitro komórek płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoizomerazy II. Badania in vivo (test mikrojąderkowy, wymiana siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

Badania na myszach wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazała wpływu genotoksycznego w testach fotomutagenności, a badania fotokarcinogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wykazała wpływ na chrząstki stawowe (tworzenie odwarstwień i jam) u szczurów i psów. Wyniki te były wyraźniejsze u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)
Hypromeloza 5 cP
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-102)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Levofloxacin Aurovitas tabletki powlekane pakowane są w blistry PVC/Aclar/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania

Blistry zawierające 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane:
Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO