

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavanic 250, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Substancje pomocnicze podano w punkcie 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane z rowkiem dzielącym barwy jasno żółtawo-białej do czerwono-białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U osób dorosłych w leczeniu lekkich do umiarkowanie ciężkich zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę:

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

Wybierając antybiotyk należy uwzględnić obowiązujące w danym kraju lub lokalnie standardy stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Tavanic tabletki podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia jest różny w zależności od przebiegu choroby (patrz: tabela poniżej). Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, leczenie powinno trwać co najmniej 48 do 72 godz. po ustąpieniu gorączki lub po uzyskaniu eradykacji drobnoustroju.

Sposób podawania

Preparat Tavanic tabletki należy połykać w całości, nie rozgryzając, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki mogą być dzielone. Lek można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Preparat powinien być przyjmowany dwie godziny przed albo dwie godziny po przyjęciu: soli żelaza, leków zobojętniających sok żołądkowy lub sukralfatu, ponieważ leki te mogą zmniejszać wchłanianie antybiotyku (patrz pkt 4.5: Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Zaleca się następujące dawkowanie preparatu Tavanic:

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

| Wskazanie | Dawka dobowa (zależnie od ciężkości zakażenia) | Czas trwania leczenia |
|--|---|-----------------------|
| Ostre zapalenie zatok | 500 mg raz na dobę | 10 - 14 dni |
| Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli | 250 do 500 mg raz na dobę | 7 - 10 dni |
| Pozaszpitalne zapalenie płuc | 500 mg raz lub dwa razy na dobę | 7 - 14 dni |
| Niepowikłane zakażenia układu moczowego | 250 mg raz na dobę | 3 dni |
| Powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek | 250 mg raz na dobę | 7 - 10 dni |
| Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego | 500 mg raz na dobę | 28 dni |
| Zakażenia skóry i tkanek miękkich | 250 mg raz na dobę lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę | 7 - 14 dni |

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek
(klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min.)

| Klirens kreatyniny | Schemat dawkowania | | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 250 mg/24 h | 500 mg/24 h | 500 mg/12 h |
| niezależnie od klirensu | pierwsza dawka: 250 mg | pierwsza dawka: 500 mg | pierwsza dawka: 500 mg |
| 50 - 20 ml/min | następnie: 125 mg/24 h | następnie: 250 mg/24 h | następnie: 250 mg/12 h |
| 19 - 10 ml/min | następnie: 125 mg/48 h | następnie: 125 mg/24 h | następnie: 125 mg/12 h |
| < 10 ml/min (w tym chorzy dializowani - hemodializa i CAPD*) | następnie: 125 mg/48 h | następnie: 125 mg/24 h | następnie: 125 mg/24 h |

* po hemodializie czy ambulatoryjnej ciągłej dializie otrzewnowej (CAPD) nie jest potrzebna dodatkowa dawka.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Zmiana dawki nie jest konieczna, ponieważ lewofloksacyna nie jest w istotnym stopniu metabolizowana w wątrobie, a wydalanie odbywa się przez nerki.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna, jeśli nie współistnieje niewydolność nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Preparatu Tavanic tabletki nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę, inne chinolony lub którykolwiek składnik preparatu,
- u pacjentów z padaczką lub z padaczką w wywiadzie,
- u pacjentów, u których występowało zapalenie ścięgien podczas stosowania innych fluorochinolonów,
- u dzieci i młodzieży przed zakończeniem okresu wzrostu,
- u kobiet w ciąży,
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W większości przypadków ciężkiego zapalenia płuc spowodowanego przez dwoinkę zapalenia płuc (pneumokoki) lewofloksacyna nie jest optymalnym lekiem.

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

Zapalenie ścięgien

Zapalenie ścięgien, rzadko obserwowane w trakcie stosowania chinolonów, może niekiedy być przyczyną zerwania ścięgna, szczególnie ścięgna Achillesa. Ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów w podeszłym wieku oraz przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów. Pacjenci leczeni preparatem Tavanic powinni być poddani ścisłej obserwacji. Pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgien powinien zgłosić się do lekarza. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgna - należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu Tavanic i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie kończyny).

Choroba związana z nadkażeniem *Clostridium difficile*

Biegunka, szczególnie jeśli ma ciężki przebieg, jest ciągła i (lub) krwawa i wystąpiła podczas leczenia lewofloksacyną lub po jego zakończeniu, może być objawem zakażenia *Clostridium difficile*, którego najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. W razie podejrzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego należy natychmiast przerwać przyjmowanie tabletek Tavanic i zastosować odpowiednie leczenie, w tym odpowiedni antybiotyk (np. wankomycyna doustnie). Leki hamujące perystaltykę są w tej sytuacji przeciwwskazane.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek

Podobnie jak i inne chinolony, lewofloksacynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek, np. z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego, podczas jednoczesnego stosowania fenbufenu i podobnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych leków obniżających próg drgawkowy, takich jak teofilina (patrz pkt 4.5: Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

U pacjentów z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wystąpić reakcje hemolityczne w trakcie leczenia antybiotykami z grupy chinolonów. U osób tych należy ostrożnie stosować lewofloksacynę.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dawkę preparatu Tavanic należy więc dostosować do stopnia wydolności nerek.

Zapobieganie reakcjom uczulenia na światło

Chociaż reakcje uczulenia na światło podczas stosowania lewofloksacyny są bardzo rzadkie, w celu zabezpieczenia przed wystąpieniem ewentualnych zmian uczuleniowych zaleca się, aby pacjenci leczeni preparatem Tavanic nie narażali się na duże dawki promieniowania słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy słoneczne, solaria).

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Z powodu możliwości zwiększenia wskaźników krzepnięcia (PT, INR) i (lub) wystąpienia krwawienia u pacjentów leczonych lekiem Tavanic 250 w skojarzeniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną) należy kontrolować krzepliwość krwi w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków (patrz 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Reakcje psychotyczne

Notowano reakcje psychotyczne u pacjentów leczonych chinolonami, w tym również lewofloksacyną. W bardzo rzadkich przypadkach następstwem tych reakcji były myśli samobójcze oraz zachowania zagrażające życiu – czasem nawet po podaniu pojedynczej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy zaprzestać stosowania lewofloksacyny i podjąć odpowiednie działania. Zaleca się ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie chorobę psychiczną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Sole żelaza, leki zobojętniające zawierające sole magnezu lub glinu

Sole żelaza oraz preparaty zobojętniające, zawierające magnez lub glin, zmniejszają wchłanianie podawanej jednocześnie lewofloksacyny. Zaleca się, aby preparaty zawierające kationy dwu- lub trójwartościowe, takie jak sole żelaza lub leki zobojętniające zawierające magnez lub glin, przyjmować co najmniej 2 godziny wcześniej lub 2 godziny po podaniu tabletki Tavanic. Nie stwierdzono interakcji z węglanem wapnia.

Sukralfat

Sukralfat znacznie zmniejsza biodostępność tabletek Tavanic. Jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje oba leki, zaleca się przyjmowanie sukralfatu 2 godziny po podaniu tabletki Tavanic.

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniach klinicznych nie stwierdzono farmakokinetycznych interakcji między lewofloksacyną i teofiliną. Wiadomo jednak, że w czasie jednoczesnego stosowania chinolonów i teofiliny dochodzi do znacznego obniżenia progu drgawkowego. Podobny efekt występuje w trakcie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych czy innych leków obniżających próg drgawkowy.

Podczas jednoczesnego podawania fenbufenu stężenie lewofloksacyny w osoczu jest o 13% wyższe niż podczas stosowania samej lewofloksacyny.

Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna wywierają statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy lewofloksacyny o 24%, a probenecyd o 34%. Przyczyną tego zjawiska jest zdolność hamowania przez oba leki wydzielania lewofloksacyny przez kanaliki nerkowe. Z badań klinicznych wynika jednak, że ten wpływ na farmakokinetykę leku w stosowanych dawkach może nie mieć klinicznego znaczenia.

Należy zachować ostrożność, jeśli lewofloksacyna jest stosowana jednocześnie z innymi lekami zmniejszającymi wydzielanie kanalikowe, takimi jak probenecyd czy cymetydyna, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek.

Cyklosporyna

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

Antagoniści witaminy K

Podczas jednoczesnego leczenia lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryną) zgłaszano wzrost wskaźników krzepnięcia (czas i wskaźnik protrombinowy) i (lub) wystąpienia krwawienia. Wymienione objawy mogą być ciężkie. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy kontrolować wskaźniki krzepnięcia.

Pokarm

Nie stwierdzono klinicznie istotnej interakcji z pokarmem. Tabletki Tavanic mogą być przyjmowane niezależnie od pory przyjmowania posiłków.

Inne istotne informacje

W badaniach klinicznych dotyczących farmakologii leku oceniano możliwe interakcje lewofloksacyny z innymi, często stosowanymi lekami. Jednoczesne stosowanie niżej wymienionych leków nie miało wpływu na kinetykę lewofloksacyny: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna, warfaryna.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży i (lub) przebieg porodu nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu. Jednakże, w związku z brakiem danych dotyczących wpływu lewofloksacyny na organizm ludzki i ze względu na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek płodów lub organizmów w okresie wzrostu, preparatu Tavanic nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Stosowanie leku w okresie karmienia piersią

Ponieważ nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet karmiących, a także ze względu na potwierdzone ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek płodów lub organizmów w okresie wzrostu - tabletek Tavanic nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

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

Niektóre objawy niepożądane (np. zaburzenia równowagi, zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia) mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, a tym samym mogą zwiększać ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie samochodu lub obsługa maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Informacje podane poniżej opierają się na badaniach klinicznych, w których uczestniczyło ponad 5 000 pacjentów oraz na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu leku na rynek. Użyte określenia odpowiadają następującej częstości występowania działań niepożądanych:

| | |
|----------------------|----------------------------|
| bardzo częste | $\geq 1/10$ |
| częste | $\geq 1/100, < 1/10$ |
| niezbyt częste | $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ |
| rzadkie | $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ |
| bardzo rzadkie | $< 1/10\ 000$ |
| pojedyncze przypadki | |

Reakcje alergiczne:

niezbyt częste: świąd, wysypka.

rzadkie: pokrzywka, skurcz oskrzeli, duszność.

bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, wstrząs rzekomoanafilaktyczny, uczulenie na światło.

pojedyncze przypadki: ciężkie reakcje pęcherzowe, jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella), wysiękowy rumień wielopostaciowy.

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

częste: nudności, biegunka.

niezbyt częste: brak łaknienia, wymioty, ból brzucha, dyspepsja.

rzadkie: krwawa biegunka będąca w bardzo rzadkich przypadkach objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

bardzo rzadkie: hipoglikemia, szczególnie u chorych na cukrzycę

Zaburzenia układu nerwowego:

niezbyt częste: bóle głowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, senność, bezsenność.

rzadkie: parestezje, drżenie, splątanie, drgawki.

bardzo rzadkie: zaburzenia czucia, zaburzenia widzenia i słuchu, smaku i węchu,

Zaburzenia psychiczne:

rzadkie: niepokój, depresja, reakcje psychotyczne, pobudzenie.

bardzo rzadkie: omamy, reakcje psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi życiu, w tym myśli i próby samobójcze (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca:

rzadkie: tachykardia.

pojedyncze przypadki: wydłużenie odstępu QT (patrz pkt 4.9).

Zaburzenia naczyniowe:

rzadkie: niedociśnienie.

bardzo rzadkie: wstrząs (rzekomoanafilaktyczny).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

rzadkie: bóle stawów, bóle mięśni, dolegliwości ze strony ścięgien, w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa - patrz pkt 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

bardzo rzadkie: zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa): powikłanie to może wystąpić w ciągu 48 h po rozpoczęciu leczenia i może być obustronne (patrz pkt 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Osłabienie mięśniowe - może mieć szczególne znaczenie u chorych na miastenię.

pojedyncze przypadki: rabdomioliza.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

niezbyt częste: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

bardzo rzadkie: zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby,

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

niezbyt częste; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

bardzo rzadkie: ostra niewydolność nerek (np. w wyniku śródmiąższowego zapalenia nerek).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

niezbyt częste: eozynofilia, leukopenia.

rzadkie: neutropenia, trombocytopenia.

bardzo rzadkie: agranulocytoza.

pojedyncze przypadki: niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

niezbyt częste: osłabienie, nadkażenia grzybicze oraz rozwój innych opornych drobnoustrojów.

bardzo rzadkie: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, gorączka.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów:

- objawy pozapiramidowe i inne zaburzenia koordynacji mięśniowej,
- zapalenie naczyń związane z nadwrażliwością,
- napad porfirii u chorych na porfirię.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań ostrej toksyczności u zwierząt lub klinicznych badań farmakologicznych przeprowadzonych z zastosowaniem dawek większych niż terapeutyczne, najważniejszymi objawami, których można się spodziewać w wyniku ostrego zatrucia lewofloksacyną są objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: splątanie, zaburzenia równowagi, zaburzenia świadomości, uogólnione drgawki oraz zwiększenia w odstępnie QT, a także reakcje ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

W razie przedawkowania leku, należy wdrożyć leczenie objawowe. W związku z możliwością wydłużenia odstępu QT należy wprowadzić monitorowanie EKG. W celu zabezpieczenia błony śluzowej żołądka można podać leki zobojętniające sok żołądkowy. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CAPD nie są skuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z krwi. Nie istnieją swoiste antidota.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, fluorochinolony.
Kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów, enancjomerem S (-) racemicznego związku, jakim jest ofloksacyna.

Mechanizm działania

Jako związek o działaniu antybakteryjnym z grupy fluorochinolonów, lewofloksacyna działa na kompleks DNA/gyryza DNA oraz na topoizomerazę IV.

Stężenia graniczne

Zalecenia NCCLS (ang. National Committee of Clinical Laboratory Standards, USA) dotyczące uznawania za graniczne wartości minimalnego stężenia lewofloksacyny, hamującego rozwój drobnoustrojów (MIC), są następujące:

- drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę: MIC \leq 2 mg/l
- drobnoustroje odporne na lewofloksacynę: MIC \geq 8 mg/l

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Występowanie oporności może różnić się w zależności od regionów geograficznych oraz zmieniać się w czasie, tak więc konieczna jest bieżąca informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Z tych względów informacja zawarta w niniejszych materiałach ma jedynie charakter orientacyjny i w sposób przybliżony określa rodzaje drobnoustrojów wrażliwych na lewofloksacynę. Wyszczególniono tylko drobnoustroje istotne ze względów klinicznych.

Spektrum przeciwbakteryjne *in vitro* – kategoria wrażliwości i zakres oporności w Europie

DROBNOUSTROJE WRAŻLIWE

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis*¹ 10-35%

*Staphylococcus aureus*¹ wrażliwy na metycylinę

Staphylococcus koagulazo-ujemny, wrażliwy na metycylinę 0-30 %

Staphylococcus saprophyticus

Paciorkowce grupy C i G

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹ średnio wrażliwy i oporny na penicylinę

*Streptococcus pyogenes*¹

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Acinetobacter baumannii*¹ 40 %

*Citrobacter freundii*¹ 7 %

Eikenella corrodens

Enterobacter aerogenes 30 %

Enterobacter agglomerans

*Enterobacter cloacae*¹ 7 %

*Escherichia coli*¹ 0-20 %

*Haemophilus influenzae*¹ wrażliwy i oporny na ampicylinę

*Haemophilus parainfluenzae*¹

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae*¹ <5-10 %

*Moraxella catarrhalis*¹ (β_+ / β_-)

*Morganella morganii*¹ 5 %

Pasteurella multocida

*Proteus mirabilis*¹ 0-15 %

| | |
|--|---------|
| <i>Proteus vulgaris</i> | |
| <i>Providencia rettgeri</i> | |
| <i>Providencia stuartii</i> | 35 % |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹ | 10-50 % |
| <i>Serratia marcescens</i> ¹ | 7 % |

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

Inne

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

DROBNOUSTROJE ŚREDNIO WRAŻLIWE

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Burkholderia cepacia

Bakterie beztlenowe

Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides vulgatus
Clostridium difficile

DROBNOUSTROJE OPORNE

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę
Staphylococcus koagulazo-ujemny, oporny na metycylinę

¹ skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych

² 20% w Hiszpanii i Portugalii

Inne

Podstawowym mechanizmem oporności na antybiotyk jest mutacja w *gyr-A*. W badaniach *in vitro* stwierdza się oporność krzyżową między lewofloksacyną i innymi fluorochinolonami. Nabyta oporność na lewofloksacynę została w 1997 r. udokumentowana dla:

- *S. pneumoniae* Francja ≤ 1%
- *H. influenzae*: rzadko

Wskutek specyficznego mechanizmu działania fluorochinolonów w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a antybiotykami z innych grup.

Podczas zakażeń szpitalnych wywołanych przez *P. aeruginosa* może być konieczne leczenie skojarzone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewofloksacyna podana doustnie jest wchłaniana szybko i niemal całkowicie, maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu 1 h. Całkowita biodostępność wynosi ok. 100%. Kinetyka lewofloksacyny przebiega liniowo w zakresie dawek 50 do 600 mg. Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Dystrybucja

Okolo 30 - 40% lewofloksacyny wiąże się z białkami osocza. Kumulacja lewofloksacyny podawanej w dawkach 500 mg raz na dobę w trakcie długotrwałego stosowania jest bez znaczenia. Natomiast można się spodziewać niewielkiej kumulacji lewofloksacyny podczas stosowania dawek 500 mg dwa razy na dobę. Stan równowagi osiągnany jest po 3 dniach.

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych:

Przenikanie do błony śluzowej oskrzeli i wydzieliny nabłonka dróg oddechowych
Maksymalne stężenie lewofloksacyny w błonie śluzowej oskrzeli i wydzielinie nabłonka dróg oddechowych po doustnym podaniu 500 mg wynosi odpowiednio 8,3 µg/g i 10,8 µg/ml i osiągnane jest po ok. 1 h od podania leku.

Przenikanie do tkanki płucnej

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w tkance płucnej po podaniu doustnym w dawce 500 mg wynosi ok. 11,3 µg/g i jest uzyskiwane po 4 do 6 godzinach od podania leku. Stężenie w tkance płucnej znacznie przewyższa stężenie w surowicy.

Przenikanie do płynu wewnątrz pęcherzy

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w płynie wysiękowym osiągnane jest w trzeciej dobie leczenia, po 2-4 godzinach po przyjęciu leku i wynosi 4,0 i 6,7 µg/ml odpowiednio po dawce 500 mg jeden lub dwa razy na dobę.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego

Lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Przenikanie do tkanki gruczołu krokowego

Po doustnym podaniu 500 mg lewofloksacyny raz na dobę przez trzy dni średnie stężenia w tkance gruczołu krokowego wynosiły 8,7 µg/g, 8,2 µg/g i 2,0 µg/g odpowiednio po 2 godzinach, 6 godzinach i 24 godzinach; średni stosunek stężeń w tkance gruczołu krokowego do stężeń w surowicy wynosił 1,84.

Stężenie w moczu

Średnie stężenia w moczu po 8 - 12 h po podaniu doustnie pojedynczej dawki 150 mg, 300 mg lub 500 mg lewofloksacyny wynosiły odpowiednio 44 mg/l, 91 mg/l i 200 mg/l.

Metabolizm

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, metabolitami są demetylolewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią poniżej 5% dawki

wydalanej z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

Wydalanie

Po podaniu doustnym i dożylnym lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ($T_{1/2}$: 6 - 8 h). Wydalenie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki leku).

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny podanej doustnie i drogą dożylną. Obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Na farmakokinetykę lewofloksacyny wpływa niewydolność nerek. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalenie nerkowe i klirens leku, a okres półtrwania zwiększa się, jak podano w poniższej tabeli:

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice płci

Odrębna analiza farmakokinetyki lewofloksacyny u mężczyzn i kobiet wykazała niewielkie lub marginalne różnice. Nie ma danych, że różnice te są istotne klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Średnia dawka letalna (LD_{50}) dla myszy i szczurów po doustnym podaniu lewofloksacyny zawierała się w granicach 1500 - 2000 mg/kg mc.

Jedynymi objawami niepożądanymi występującymi u małp po podaniu doustnym lewofloksacyny w dawce 500 mg/kg mc. były wymioty.

Toksyczność przewlekła

Na szczurach i małpach przeprowadzono badania trwające miesiąc i 6 miesięcy. Stosowane dawki wynosiły: u szczurów - 50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 20, 80 i 320 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy oraz u małp - 10, 30 i 100 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 10, 25 i 62,5 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy.

Objawy niepożądane występujące w wyniku podawania leku były u szczurów nieznaczne, niewielkie objawy obserwowano po zastosowaniu dawki 200 mg/kg mc./dobę – były to zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i niewielkie odchylenia w wynikach badań hematologicznych i biochemicznych. Na podstawie tych badań ustalono największą dawkę nie powodującą działań niepożądanych - po 1 miesiącu stosowania na poziomie 200 mg/kg mc./dobę, a po 6 miesiącach stosowania na poziomie 20 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność u małp podczas doustnego podawania leku była minimalna. Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy ciała, ślinienie, biegunkę i zmniejszenie pH moczu u niektórych zwierząt. W badaniach trwających 6 miesięcy nie

obserwowano działań toksycznych. Największą dawkę nie powodującą działań niepożądanych ustalono na poziomie 30 mg/kg mc./dobę i 62,5 mg/kg mc./dobę odpowiednio po miesiącu i 6 miesiącach stosowania.

Największą dawkę nie powodującą działań niepożądanych ustalono w badaniach trwających 6 miesięcy na poziomie: 20 mg/kg mc./dobę u szczurów i 62,5 mg/kg mc./dobę u małp.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

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

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

Lewofloksacyna nie wpływała na płodność. Jej wpływ na spowolnienie dojrzewania płodu był wynikiem toksycznego wpływu leku na organizm matki.

Genotoksyczność

Lewofloksacyna w stężeniach powyżej 100 µg/ml nie indukuje mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii czy komórek ssaków, ale indukuje aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płucnych chomika chińskiego, bez objawów aktywacji metabolizmu komórki. Testy *in vivo* (test mikrojąderekowy, wymiany siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) wykazały, że nie istnieje toksyczny wpływ na materiał genetyczny.

Działanie fototoksyczne

Badania u myszy wykazały, że lewofloksacyna po podaniu zarówno doustnym jak i dożylnym wykazuje działanie fototoksyczne tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazuje w testach fotomutagenności wpływu toksycznego na genom, a badania fotokarcinogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Potencjalne działania karcinogenne

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

Toksyczny wpływ na stawy

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka powlekana preparatu Tavanic 250 mg o masie 315 mg zawiera następujące substancje pomocnicze:

rdzeń tabletki:

Krospowidon, metylohydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa fumaranu stearylu

otoczka tabletki:

Metylohydroksypropyloceluloza, makrogol 8000, dwutlenek tytanu (E 171), talk, czerwony tlenek żelaza (E 172), żółty tlenek żelaza (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30 °C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/aluminium, zawierające po 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy

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

8769

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

23.05.2001 r.; 27.04.2006 r.; 19.04.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO
