

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oroflocina, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe tabletki powlekane o kształcie kapsułki, wymiarach około 16,0 × 8,0 mm z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U osób dorosłych z lekkim lub umiarkowanym zakażeniem produkt Orflocina jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę:

- ostre zapalenie zatok [właściwie zdiagnozowane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych oraz kiedy niewskazane jest stosowanie antybiotyków powszechnie zalecanych do początkowego leczenia takich zakażeń lub kiedy środki te są nieskuteczne],
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli [właściwie zdiagnozowane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych oraz kiedy niewskazane jest stosowanie antybiotyków powszechnie zalecanych do początkowego leczenia takich zakażeń lub kiedy środki te są nieskuteczne],
- pozaszpitalne zapalenie płuc (kiedy stosowanie antybiotyków powszechnie zalecanych do początkowego leczenia takiego zakażenia jest niewskazane),
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),
- przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Przed przepisaniem produktu Orflocina należy uwzględnić obowiązujące w danym kraju i (lub) lokalnie wytyczne dotyczące właściwego stosowania fluorochinolonów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia różni się w zależności od przebiegu choroby (patrz tabela poniżej).
Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, produkt Oroflocina należy podawać przez co najmniej 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki lub po uzyskaniu dowodu likwidacji bakterii.

Sposób podawania

Tabletki Oroflocina należy połączyć w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż linii podziału w celu dostosowania dawki. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy podawać co najmniej dwie godziny przed podaniem lub po podaniu soli żelaza, leków zobojętniających sok żołądkowy lub sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie antybiotyku (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie

Poniżej podano zalecenia dotyczące dawkowania produktu Oroflocina, 500 mg, tabletki powlekane.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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
	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 hemodializa i CAPD) ¹	następnie: 125 mg/48 h	następnie: 125 mg/24 h	następnie: 125 mg/24 h

¹ Po hemodializie lub ambulatoryjnej ciągłej dializie otrzewnowej (CAPD) nie jest konieczna dodatkowa dawka.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna, z wyjątkiem pacjentów z

zaburzoną czynnością nerek lub wydłużeniem odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u dzieci i młodzieży w okresie rozwoju (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Oroflocina nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub którykolwiek składnik produktu, lub z nadwrażliwością na inne antybiotyki z grupy chinolonów;
- u pacjentów z padaczką;
- u pacjentów, u których występowały choroby ścięgien, związane ze stosowaniem fluorochinolonów;
- u dzieci i młodzieży w okresie rozwoju (w żadnym przypadku w wieku poniżej 18 lat);
- u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6);
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W większości przypadków ciężkiego zapalenia płuc spowodowanego przez pneumokoki, lewofloksacyna może nie być optymalnym lekiem.

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

Szczepy Staphylococcus aureus odporne na metycylinę (MRSA)

Lewofloksacyna nie działa skutecznie w zakażeniach wywołanych przez metycylino-oporne szczepy *S. aureus*. Dlatego nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń, w których potwierdzono lub podejrzewa się, że patogenem jest MRSA, chyba że wrażliwość drobnoustroju na lewofloksacynę zostanie potwierdzona w badaniach laboratoryjnych (patrz punkt 5.1).

Zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgien, rzadko obserwowane, najczęściej dotyczy ścięgna Achillesa i może prowadzić do zerwania ścięgna. Ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów przyjmujących kortykosteroidy. Pacjentów leczonych produktem Oroflocina należy uważnie obserwować. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zapalenia ścięgien, powinien on zgłosić się do lekarza. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgien, należy natychmiast odstawić produkt Oroflocina i rozpocząć odpowiednie leczenie chorego ścięgna (np. unieruchomienie).

Choroby związane z zakażeniem Clostridium difficile

Biegunka, szczególnie jeśli ma ciężki przebieg i (lub) jest krwawa, i wystąpiła podczas leczenia lewofloksacyną lub po jego zakończeniu, może być objawem choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*; jej najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. W przypadku podejrzewania rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, należy natychmiast odstawić lewofloksacynę i wdrożyć niezwłocznie postępowanie wspomagające oraz zastosować odpowiednie leczenie (np. metronidazol lub wankomycyna podawana doustnie). Leki hamujące perystaltykę jelit są w tej sytuacji przeciwwskazane.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek

Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak i inne chinolony, lewofloksacynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem drgawek, np. z występującym uprzednio uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego lub podczas jednoczesnego stosowania fenbufenu i podobnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych leków obniżających próg drgawkowy, takich jak teofilina (patrz punkt 4.5). Jeśli wystąpią napady drgawkowe, należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

U pacjentów z utajonym lub jawnym zaburzeniem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wystąpić reakcje hemolityczne w trakcie stosowania leków przeciwbakteryjnych z grupy chinolonów. Dlatego też u osób tych należy ostrożnie stosować lewofloksacynę.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dawkę lewofloksacyny należy dostosować do stopnia wydolności nerek pacjenta (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może wywołać ciężkie i potencjalnie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy lub wstrząs anafilaktyczny), czasem już po pierwszej dawce (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się ze swoim lekarzem lub lekarzem pomocy doraźnej, który rozpocznie odpowiednie leczenie ratunkowe.

Hipoglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, zgłaszano występowanie hipoglikemii, zazwyczaj u pacjentów z cukrzycą, którym jednocześnie podawano doustne leki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. U tych pacjentów zaleca się skrupulatną kontrolę stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie reakcjom uczulenia na światło

Chociaż reakcje uczulenia na światło podczas stosowania lewofloksacyny występują bardzo rzadko, w celu uniknięcia takich reakcji zaleca się, aby pacjent nie narażał się niepotrzebnie 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 lewofloksacyną razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną), należy kontrolować krzepliwość krwi, jeśli leki te są podawane jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiatryczne

Reakcje psychiatryczne notowano u pacjentów leczonych chinolonami, w tym lewofloksacyną. Bardzo rzadko 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 odstawić lewofloksacynę i podjąć odpowiednie działania. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie chorobę psychiczną.

Zaburzenia serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, np. u pacjentów:

- z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT
- jednocześnie stosujących leki wpływające na wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwartymiczne klasy IA i klasy III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne)
- z niewyrównanymi zaburzeniami równowagi elektrolitowej (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- z chorobami serca (np. niewydolność serca, zawał serca, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, w tej populacji. (Patrz punkt 4.2 *Pacjenci w podeszłym wieku*, punkt 4.5, punkt 4.8 i punkt 4.9).

Neuropatia obwodowa

Zanotowano przypadki obwodowej neuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej u pacjentów leczonych fluorochinolonami, w tym lewofloksacyną, mogące rozpoczynać się szybko. Jeśli u

pacjenta wystąpią objawy neuropatii, należy odstawić lewofloksacynę, aby nie dopuścić do wystąpienia stanu nieodwracalnego.

Opioidy

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wyniki oznaczenia opioidów w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Konieczne może być potwierdzenie pozytywnych wyników tych badań za pomocą bardziej specyficznych metod.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny notowano przypadki martwicy wątroby, w tym zagrażającą życiu niewydolność wątroby, zwłaszcza u pacjentów z ciężką współistniejącą chorobą podstawową, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy poinformować, że w razie zaobserwowania przedmiotowych lub podmiotowych objawów choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczką, ciemny kolor moczu, świąd lub obolały brzuch, należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Oroflocina

Sole żelaza, leki zobojętniające zawierające sole glinu lub magnezu

Sole żelaza oraz preparaty zobojętniające zawierające magnez lub glin znacznie 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 przed podaniem lub po podaniu tabletki Oroflocina (patrz punkt 4.2). Nie stwierdzono interakcji z węglanem wapnia.

Sukralfat

Równoczesne stosowanie sukralfatu znacznie zmniejsza biodostępność produktu Oroflocina. Jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje oba leki, najlepiej jest przyjmować sukralfat 2 godziny po podaniu lewofloksacyny (patrz punkt 4.2).

Toefilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W badaniu klinicznym nie stwierdzono farmakokinetycznych interakcji między lewofloksacyną i teofiliną. Jednakże do znacznego obniżenia progu drgawkowego dochodzi w czasie jednoczesnego stosowania chinolonów i teofiliny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych leków, które obniżają 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 miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny był zmniejszony o 24% przez cymetydynę i o 34% przez probenecyd. Przyczyną tego zjawiska jest zdolność hamowania przez oba leki wydzielania lewofloksacyny przez kanaliki nerkowe. Jednak, podczas podawania leku w dawkach stosowanych w badaniu, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby statystycznie istotne różnice kinetyczne miały znaczenie kliniczne.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny jednocześnie z innymi lekami wpływającymi na wydzielanie kanalikowe, takimi jak probenecyd czy cymetydyna, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek.

Inne istotne informacje

Badania kliniczne dotyczące farmakologii leku wykazały, że jednoczesne stosowanie takich leków jak: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid czy ranitydyna, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lewofloksacyny.

Wpływ produktu Oroflocina na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

Okres półtrwania cyklosporyny wydłuża się o 33% podczas jednoczesnego stosowania z lewofloksacyną. Podczas jednoczesnego podawania tych leków należy kontrolować stężenie cyklosporyny w surowicy.

Antagoniści witaminy K

Podczas jednoczesnego leczenia lewofloksacyną i antagonistą witaminy K (np. warfaryną) notowano zwiększenie się wskaźników krzepnięcia (PT, INR) i (lub) wystąpienie krwawienia, które może być poważne. Dlatego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy kontrolować wskaźniki krzepnięcia (patrz punkt 4.4).

Leki powodujące wydłużenie odstępu QT

Lewofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstępowanie QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Inne rodzaje interakcji

Posiłki

Nie stwierdzono żadnej klinicznie istotnej interakcji z pokarmem. Tabletki Oroflocina można zatem przyjmować niezależnie od przyjmowania posiłków.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania nad reprodukcją u zwierząt nie dają szczególnych powodów do obaw. Jednakże, biorąc pod uwagę brak danych u ludzi i ze względu na potwierdzone ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, produktu Oroflocina nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz także punkty 4.3 i 5.3).

Laktacja

Ze względu na brak danych u ludzi oraz ze względu na potwierdzone ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, lewofloksacyny nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

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

Niektóre objawy niepożądane, np. zawroty głowy lub zaburzenia równowagi, senność, zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8) mogą zmniejszać 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 5000 pacjentów oraz na szerokich doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu leku na rynek.

Działania niepożądane są opisane według poniższej klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Użyte określenia odpowiadają następującej częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często	($\geq 1/10$),
często	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
niezbyt często	($\geq 1/1\,000$, $\leq 1/100$),
rzadko	($\geq 1/10\,000$, $\leq 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$),
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

niezbyt często: zakażenia grzybicze (i nadmierny rozwój innych opornych na lek drobnoustrojów)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

niezbyt często: leukopenia, eozynofilia
rzadko: trombocytopenia, neutropenia
bardzo rzadko: agranulocytoza
częstość nieznana: pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego

bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Po pierwszej dawce leku mogą czasem wystąpić reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne.
częstość nieznana: nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

niezbyt często: jadłowstręt
bardzo rzadko: hipoglikemia, szczególnie u chorych na cukrzycę (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

niezbyt często: bezsenność, nerwowość
rzadko: zaburzenia psychiatryczne, depresja, stan splątania, pobudzenie ruchowe, lęk
bardzo rzadko: reakcje psychiatryczne z zachowaniami zagrażającymi życiu, w tym z myślami i próbami samobójczymi (patrz punkt 4.4), omamy

Zaburzenia układu nerwowego

niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, senność
rzadko: drgawki, drżenie mięśniowe, parestezje
bardzo rzadko: czuciowa lub czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku w tym zanik smaku, zaburzenia węchu w tym zanik węchu

Zaburzenia wzroku

bardzo rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

niezbyt często: zaburzenia równowagi
bardzo rzadko: zaburzenie słuchu
częstość nieznana: szумы uszne

Zaburzenia serca

rzadko: tachykardia
częstość nieznana: arytmia komorowa i zaburzenia typu *torsade de pointes* (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Zaburzenia naczyniowe

często: zapalenie żył
rzadko: niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

rzadko: skurcz oskrzeli, duszność
bardzo rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Zaburzenia żołądka i jelit

często: biegunka, nudności
niezbyt często: wymioty, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, zaparcia
rzadko: biegunka krwotoczna, która bardzo rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGT)
niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
bardzo rzadko: zapalenie wątroby
częstość nieznana: podczas stosowania lewofloksacyny notowano żółtaczkę i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność, przede wszystkim u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: wysypka, świąd
rzadko: pokrzywka
bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło
częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, nadmierna potliwość
Czasem mogą występować reakcje śluzówkowo-skórne, nawet po pierwszej dawce.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

rzadko: zaburzenia ścięgien (patrz punkt 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa), bóle mięśni, bóle stawów
bardzo rzadko: zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4); powikłanie to może wystąpić w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia i może być obustronne. Osłabienie mięśniowe może mieć szczególne znaczenie u chorych na miastenię radowioliza
częstość nieznana: radowioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek (np. w wyniku śródmiąższowego zapalenia nerek).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: reakcje w miejscu podawania wlewu
niezbyt często: osłabienie
bardzo rzadko: gorączka
częstość nieznana: ból (w tym ból w obrębie kręgosłupa, klatki piersiowej i kończyn)

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 toksyczności u zwierząt lub klinicznych badań farmakologicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem dawek większych niż terapeutyczne, najważniejszymi objawami, których można się spodziewać w wyniku ostrego przedawkowania produktu Oroflocina, są objawy

dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe i zwiększenie odstępu QT.
 W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Należy monitorować zapis EKG, gdyż może wystąpić wydłużenie odstępu QT.
 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 organizmu. Nie ma swoistego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwważakzne do stosowania ogólnego – leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego – chinolony przeciwbakteryjne– fluorochinolony
 Kod ATC: J01MA12

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

Mechanizm działania

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

Związek farmakokinetyki i farmakodynamiki (PK/PD)

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

Mechanizm oporności

Podstawowy mechanizm oporności jest związany z mutacją *gyr-A*. *In vitro* stwierdzono oporność krzyżową między lewofloksacyną i innymi fluorochinolonami.

W związku z mechanizmem działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

Stężenia graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) lewofloksacyny, określone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST), oddzielające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych wg wartości MIC (mg/l), są przedstawione w poniższej tabeli.

Wartości graniczne stężeń MIC lewofloksacyny ustalone przez EUCAST (2009-04-07):

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
<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. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Stężenia graniczne nie powiązane z konkretnymi gatunkami ³	≤1 mg/l	>2 mg/l
¹ Stężenie graniczne hamujące wzrost gatunków wrażliwych i średnio wrażliwych (S/I) zostało zwiększone z 1,0 do 2,0, aby uniknąć podziału rozkładu wartości MIC szczepów typu		

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
2	„dzikiego”. Stężenia graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami. Szczepy, dla których wartości MIC przewyższają stężenie graniczne S/I, występują bardzo rzadko lub nie zostały dotychczas zanotowane. Testy identyfikacji i oznaczania wrażliwości na antybiotyki każdego takiego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, wyizolowany szczep należy przesłać do laboratorium referencyjnego.	
3	Stężenia graniczne niepowiązane z konkretnymi gatunkami zostały wyznaczone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla konkretnych gatunków. Należy je stosować wyłącznie dla gatunków, którym nie przydzielono stężenia granicznego dla konkretnego gatunku. Nie należy ich stosować dla gatunków, w przypadku których badania wrażliwości nie są zalecane lub dla których istnieją niewystarczające dowody potwierdzające, że dany gatunek jest „właściwym celem” (<i>Enterococcus</i> , <i>Neisseria</i> , beztlenowe bakterie Gram-ujemne).	

Laboratorium CLSI (ang. Clinical and Laboratory Standards Institute, wcześniej NCCLS) zaleca wartości graniczne MIC lewofloksacyny, oddzielając drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych. Poniższa tabela przedstawia zalecane wartości graniczne wyznaczone metodą MIC ($\mu\text{g/ml}$) lub krążkowo-dyfuzyjną (średnica strefy [mm], użycie krążka zawierającego 5 μg lewofloksacyny).

Wartości graniczne MIC i wyznaczone metodą krążkowo-dyfuzyjną dla lewofloksacyny zalecane przez CLSI (M100-S17, 2007):

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
Nie Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$ $\geq 19 \text{ mm}$	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$ $\leq 15 \text{ mm}$
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> ¹	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>beta-hemolytic Streptococcus</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
¹ Brak opornych szczepów lub ich rzadkie występowanie uniemożliwia zdefiniowanie innych kategorii niż „wrażliwe”. Dla szczepów, których wyniki sugerują kategorię inną niż „niewrażliwe”, wyniki identyfikacji i testów wrażliwości szczepu na antybiotyki należy potwierdzić we właściwym laboratorium metodą rozcieńczeń, zalecaną przez CLSI.		

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Występowanie oporności poszczególnych szczepów może różnić się w zależności od położenia geograficznego i może zmieniać się w czasie. Pożądane są informacje na temat oporności poszczególnych gatunków na danym obszarze, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zwrócić się do specjalisty, jeśli występowanie lokalnej oporności stawia pod znakiem zapytania przydatność leku w leczeniu co najmniej kilku rodzajów zakażeń.

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Staphylococcus aureus** wrażliwe na metycylinę
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, grupy C i G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Burkholderia cepacia[§]
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Moraxella catarrhalis**
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

Inne

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

GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĘPOWAĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus odporne na metycylinę⁺
Staphylococcus haemolyticus odporne na metycylinę
Staphylococcus coagulase spp.

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Acinetobacter baumannii**
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**

*Morganella morganii**

*Proteus mirabilis**

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovatus[§]
Bacteroides thetaiotaamicron[§]
Bacteroides vulgatus[§]
Clostridium difficile[§]

- * Skuteczność kliniczna została udowodniona dla wrażliwych szczepów wyizolowanych w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych.
- § Gatunek z naturalnie występującym średnim stopniem wrażliwości.
- + Ponad 50% oporność.

Inne informacje

W zakażeniach szpitalnych wywołanych przez *P. aeruginosa* może być konieczne zastosowanie leczenia skojarzonego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewofloksacyna podana doustnie wchłania się szybko i niemal całkowicie, a maksymalne stężenie w surowicy osiąga w ciągu 1 godziny. Całkowita biodostępność wynosi około 100%. Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Dystrybucja

Około 30–40% lewofloksacyny wiąże się z białkami osocza. Kumulacja lewofloksacyny podawanej długotrwale w dawkach 500 mg raz na dobę jest nieistotna. Niewielkiej kumulacji lewofloksacyny można się spodziewać podczas stosowania dawek 500 mg dwa razy na dobę. Stan stacjonarny jest osiągany 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 wynosiło odpowiednio 8,3 µg/g i 10,8 µg/ml. Wartości te zostały osiągnięte po około jednej godzinie od podania leku.

Przenikanie do tkanki płucnej

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w tkance płucnej po podaniu doustnym 500 mg wynosiło około 11,3 µg/g i wystąpiło w ciągu 4 do 6 godzin od podania leku. Stężenia w płucach konsekwentnie przewyższały stężenia w surowicy.

Przenikanie do płynu wewnątrz pęcherzy

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w płynie wysiękowym, równe około 4,0 µg/ml i 6,7 µg/ml osiągnięte jest w trzeciej dobie leczenia, po 2–4 godzinach po przyjęciu leku w dawce 500 mg odpowiednio raz lub dwa razy na dobę.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego

Lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Przenikanie do tkanki gruczołu krokowego

Po doustnym podaniu 500 mg lewofloksacyny raz na dobę przez trzy dni, średnie stężenia w miększu 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 gruczole krokowym do stężeń w surowicy wynosił 1,84.

Stężenie w moczu

Średnie stężenia w moczu po 8–12 godzinach po doustnym podaniu 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, a głównymi metabolitami są demetylolewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią <5% dawki wydalanej z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

Wydalenie

Po podaniu doustnym i dożylnym lewofloksacyna jest usuwana z osocza raczej powoli ($t_{1/2}$: 6–8 godzin). Wydalenie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki). Ponieważ nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny podanej dożylnie i doustnie, obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość

Kinetyka lewofloksacyny przebiega liniowo w zakresie dawek od 50 do 600 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek wpływa na farmakokinetykę lewofloksacyny. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie przez nerki i klirens nerkowy, a zwiększa się okres półtrwania, jak przedstawiono w poniższej tabeli:

Klirens kreatyniny (Cl_{cr}) [ml/min]	<20	20–40	50–80
Klirens nerkowy (Cl_R) [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 ludzi w podeszłym wieku, z wyjątkiem różnic związanych z klirensiem kreatyniny.

Różnice w zależności od płci

Odrębne analizy przeprowadzone wśród mężczyzn i kobiet wykazały niewielkie lub marginalne różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny zależne od płci. Brak dowodów potwierdzających, że różnice te są istotne klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Średnia dawka śmiertelna (LD_{50}) uzyskana dla myszy i szczurów po doustnym podaniu lewofloksacyny mieściła się w zakresie od 1500 do 2000 mg/kg mc.

Doustne podanie 500 mg/kg mc. małpom nie wywołało żadnych innych działań poza wymiotami.

Toksyczność przewlekła

Badania trwające miesiąc i 6 miesięcy przeprowadzono na szczurach i małpach. Dawki stosowane u szczurów wynosiły 50, 200, 800 mg/kg mc./dobę przez miesiąc oraz 20, 80, 320 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy, a u małp: 10, 30, 100 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 10, 25, 62,5 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy.

U szczurów objawy reakcji na lek były nieznaczne. Niewielkie objawy obserwowano po podaniu dawki 200 mg/kg mc./dobę i większej, które obejmowały zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i nieznaczne odchylenia w wynikach badań hematologicznych i biochemicznych. Najwyższe dawki bez obserwowanego działania szkodliwego (NOEL, ang. No Observed Adverse Effect Levels) w tym badaniu ustalono na poziomie 200 mg/kg mc./dobę po miesiącu i 20 mg/kg mc./dobę po 6 miesiącach stosowania.

Toksyczność u małp po doustnym podaniu leku była minimalna i po dawce 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 wykazano żadnej toksyczności. Stwierdzono, że najwyższe dawki bez obserwowanego działania szkodliwego wynoszą 30 i 62,5 mg/kg mc./dobę odpowiednio po miesiącu i 6 miesiącach stosowania.

W badaniach trwających 6 miesięcy stwierdzono, że wartości NOEL u szczurów wynoszą 20 mg/kg mc./dobę, a u małp 62,5 mg/kg mc./dobę.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Lewofloksacyna nie zaburza płodności ani zdolności reprodukcyjnej u szczurów po podaniu dawek do 360 mg/kg mc./dobę doustnie lub do 100 mg/kg mc./dobę dożylnie.

Lewofloksacyna nie wykazuje teratogennego działania u szczurów po podaniu dawek do 810 mg/kg mc./dobę doustnie lub do 160 mg/kg mc./dobę dożylnie. Nie stwierdzono teratogennego działania lewofloksacyny podanej królikom doustnie w dawkach do 50 mg/kg mc./dobę lub dożylnie do 25 mg/kg mc./dobę.

Lewofloksacyna nie miała żadnego wpływu na płodność, a jej jedyny wpływ na spowolnienie dojrzewania płodu był wynikiem toksycznego działania na organizm matki.

Genotoksyczność

Lewofloksacyna w stężeniu 100 µg/ml lub większym nie indukowała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii czy komórek ssaków, ale indukowała aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płucnych chomika chińskiego, bez aktywacji metabolizmu komórki. Testy *in vivo* (test mikrojąderkowy, wymiany siostrzanych chromatyd, test nieplanowanej syntezy DNA, test dominującego genu letalnego) nie wykazały toksycznego wpływu na materiał genetyczny.

Potencjalne działanie fototoksyczne

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

Potencjalne działanie karcinogenne

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

Toksyczny wpływ na stawy

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 6cP
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Sodu stearylofumarany
Krospowidon typ A

Otoczka Opadry pink o składzie:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 8000

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające po 1, 5, 7, 10, 50, 200 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Linia podziału na tabletkę ułatwia dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

JELFA SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16989

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

15.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2013