

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacinum B. Braun, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 5 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).

Butelka 100 ml zawiera 500 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).

Butelka 50 ml zawiera 250 mg lewofloksacyny (w postaci lewofloksacyny półwodnej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Butelka 100 ml zawiera 15,4 mmol sodu (354 mg)

Butelka 50 ml zawiera 7,7 mmol sodu (177 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, zielonkawożółty roztwór.

pH: 4,5 – 5,5

Osmolalność: 279 – 307 mOsm/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Levofloxacinum B. Braun jest wskazany do leczenia następujących zakażeń u dorosłych (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

W przypadku wyżej wymienionych zakażeń Levofloxacinum B. Braun należy stosować wyłącznie, jeśli stosowanie zwykle zalecanych leków przeciwbakteryjnych do początkowego leczenia tych zakażeń nie jest właściwe.

- odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4);
- przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego;
- wąglik płucny: profilaktyka po narażeniu na zakażenie i leczenie (patrz punkt 4.4).

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Levofloxacinum B. Braun podaje się w postaci powolnej infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz wrażliwości drobnoustroju podejrzanego o wywołanie zakażenia. Po pierwszym podaniu infuzji dożylniej Levofloxacinum B. Braun można zmienić drogę podawania produktu leczniczego na podawanie doustne zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla powlekanych tabletek i w zależności od tego, czy jest to odpowiednie dla

danego pacjenta. Biorąc pod uwagę biorównoważność postaci parenteralnych i doustnych, można zastosować takie samo dawkowanie.

### Dawkowanie

Zaleca się następujące dawki produktu leczniczego Levofloxacinum B. Braun:

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

	<b>Dawkowanie na dobę</b> (zależnie od ciężkości zakażenia)	<b>Całkowity czas trwania leczenia<sup>1</sup></b> (zależnie od ciężkości zakażenia)
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
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
Wąglik płucny	500 mg raz na dobę	8 tygodni

<sup>1</sup> Czas trwania leczenia obejmuje leczenie dożylnie oraz doustne. Zmiana drogi podawania z dożylnego na doustne zależy od sytuacji klinicznej i zazwyczaj następuje po 2 do 4 dniach.

### Szczególne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min)*

	<b>Dawkowanie</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Klirens kreatyniny</b>	<i>pierwsza dawka:</i> 250 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie i CADO) <sup>1</sup>	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h

<sup>1</sup>Po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO) nie jest konieczne podawanie dodatkowej dawki.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku z przyczyn innych niż zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4 „Zapalenie i zerwanie ścięgna” i „Wydłużenie odstępu QT”).

## *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Levofloxacinum B. Braun jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

## Sposób podawania

Levofloxacinum B. Braun jest przeznaczony tylko do podawania w powolnej infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Roztwór do infuzji zawierający 250 mg należy podawać przez co najmniej 30 minut, a roztwór do infuzji zawierający 500 mg Levofloxacinum B. Braun przez co najmniej 60 minut (patrz punkt 4.4).

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2. Zgodność z innymi roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego Levofloxacinum B. Braun nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z padaczką;
- u pacjentów z zaburzeniami ściegien w wywiadzie związanymi ze stosowaniem fluorochinolonów;
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (w wieku do 18 lat);
- u kobiet w ciąży;
- u kobiet karmiących piersią.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Jest wysoce prawdopodobne, że szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (MRSA) są również odporne na fluorochinolony, w tym także lewofloksacynę. Dlatego też, nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń, w których stwierdzono lub podejrzewa się, że patogenem są szczepy MRSA, chyba, że badania laboratoryjne potwierdziły wrażliwość patogenu na lewofloksacynę (a zwykle zalecane leki przeciwbakteryjne do leczenia zakażeń MRSA są uważane za niewłaściwe).

Oporność na fluorochinolony *E. coli*, które są patogenem najczęściej wywołującym zakażenia układu moczowego, jest zmienna na obszarze Unii Europejskiej. Lekarze przepisujący leki powinni uwzględnić lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

Płucna postać wąglika: Stosowanie u ludzi ustalono na podstawie danych dotyczących wrażliwości *in vitro* *Bacillus anthracis*, danych z badań eksperymentalnych na zwierzętach oraz ograniczonych danych dotyczących ludzi. Lekarze prowadzący leczenie powinni się kierować krajowymi i (lub) międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia wąglika.

## *Czas trwania infuzji*

Należy przestrzegać zaleconego czasu trwania infuzji, który w przypadku dawki 250 mg wynosi co najmniej 30 minut, a w przypadku dawki 500 mg – 60 minut. Jak wiadomo, podczas infuzji ofloksacyny może wystąpić tachykardia i przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W rzadkich przypadkach, w związku ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, może wystąpić zapaść. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (*l*-izomer ofloksacyny) wystąpi wyraźne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, należy natychmiast przerwać infuzję.

## *Zawartość sodu*

50 ml produktu leczniczego zawiera 7,7 mmol (177 mg) sodu, a 100 ml 15,4 mmol (354 mg). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zawartość sodu w diecie wymaga kontroli.

#### *Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna*

W rzadkich wypadkach może wystąpić zapalenie ścięgna. Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i niekiedy może prowadzić do jego zerwania. Zapalenie i zerwanie ścięgna, niekiedy obustronne, może wystąpić w przeciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia lewofloksacyną i może utrzymywać się do kilku miesięcy po przerwaniu leczenia. Ryzyko zapalenia i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów przyjmujących 1 000 mg produktu leczniczego na dobę i u pacjentów stosujących glikokortykosteroidy. Należy zmodyfikować dawkę dobową u pacjentów w podeszłym wieku w oparciu o klirens kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z tym, podczas stosowania produktu leczniczego Levofloxacinum B. Braun, w tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę. Pacjenci, u których pojawiły się objawy zapalenia ścięgien, powinni skonsultować się ze swoim lekarzem. W przypadku podejrzenia zapalenia ścięgna należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie chorego ścięgna (np. unieruchomić kończynę) (patrz punkt 4.3 i 4.8).

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

Biegunka, szczególnie o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) z domieszką krwi, podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (w tym także kilka tygodni po zakończeniu leczenia) może być objawem choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD). Może ona mieć różny stopień ciężkości, od postaci łagodnej aż do ciężkiej, stanowiącej zagrożenie życia. Najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie to należy uwzględnić u pacjentów, u których podczas leczenia lewofloksacyną pojawiła się biegunka o ciężkim przebiegu. W przypadku podejrzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie wdrożyć właściwe leczenie. W tej sytuacji klinicznej leki hamujące perystaltykę jelit są przeciwwskazane.

#### *Pacjenci ze skłonnością do drgawek*

Chinolony wywołują drgawki lub obniżają próg drgawkowy. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) dlatego też, podobnie jak inne chinolony, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do drgawek oraz u pacjentów jednocześnie leczonych lekami, które obniżają próg drgawkowy takimi jak teofilina (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 4.8), należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

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

Podczas leczenia przeciwbakteryjnymi pochodnymi chinolonów pacjenci z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznych. Dlatego też, w przypadku stosowania lewofloksacyny u tych pacjentów, należy ich kontrolować pod kątem wystąpienia hemolizy.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Z uwagi na to, że lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, należy zmodyfikować dawkę produktu leczniczego Levofloxacinum B. Braun u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Niekiedy po podaniu pierwszej dawki, lewofloksacyna może powodować ciężkie i potencjalnie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy lub wstrząs anafilaktyczny) (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem lub lekarzem medycyny ratunkowej, który wdroży odpowiednie leczenie doraźne.

### *Pęcherzowe odczyny skórne*

W związku ze stosowaniem lewofloksacyny obserwowano pęcherzowe odczyny skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentom, aby, w przypadku wystąpienia zmian na skórze i (lub) błonach śluzowych, niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem przed zastosowaniem kolejnej dawki leku.

### *Dysglukemia*

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów obserwowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, przy czym występowała zarówno hipoglikemia jak i hiperglikemia, zazwyczaj u pacjentów z cukrzycą, którym podawano doustnie leki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. Zgłaszano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. Zaleca się staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.8).

### *Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło*

Podczas stosowania lewofloksacyny obserwowano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci unikali zbędnej ekspozycji na działanie silnego promieniowania słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solaria) podczas leczenia i na 48 godzin po przerwaniu leczenia w celu uniknięcia wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło.

### *Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K*

W związku z możliwym podwyższeniem wartości parametrów krzepliwości krwi (PT/INR) i (lub) wystąpieniem krwawienia u pacjentów, u których stosuje się lewofloksacynę w skojarzeniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną), należy regularnie monitorować wartości parametrów krzepliwości krwi, jeśli leki te są stosowane jednocześnie (patrz punkt 4.5).

### *Reakcje psychotyczne*

U pacjentów leczonych chinolonami, w tym także lewofloksacyną, obserwowano reakcje psychotyczne. W bardzo rzadkich przypadkach, niekiedy po przyjęciu pojedynczej dawki lewofloksacyny, powodowały one nawet myśli samobójcze i zachowania niebezpieczne dla pacjenta (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy natychmiast przerwać leczenie lewofloksacyną i wdrożyć odpowiednie działania. Zaleca się ostrożność podczas leczenia lewofloksacyną pacjentów z psychozą lub chorobą psychiczną w wywiadzie.

### *Wydłużenie odstępu QT*

Należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym także lewofloksacynę, u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, np.:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT;
- jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klas IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpowietrzne);
- niewyrównane zaburzenia równowagi elektrolitowej (np. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- choroby serca (np. niewydolność serca, zawał serca, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym także lewofloksacynę, u tych grup pacjentów.

(Patrz punkt 4.2 *Pacjenci w podeszłym wieku*, 4.5, 4.8 i 4.9).

### *Neuropatia obwodowa*

Obserwowano przypadki obwodowej neuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej u pacjentów przyjmujących fluorochinolony, w tym także lewofloksacynę, które mogą mieć na początku

gwałtowny przebieg (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, stosowanie lewofloksacyny powinno zostać przerwane, w celu uniknięcia rozwoju nieodwracalnych zmian.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Podczas stosowania lewofloksacyny obserwowano przypadki martwicy wątroby postępującej do zagrażającej życiu niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami podstawowymi, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentom z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi choroby wątroby, takimi jak jadalowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha, aby przerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem prowadzącym.

#### *Nasilenie objawów miastonii*

Fluorochinolony, w tym także lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać nużliwość mięśni u pacjentów z miastenią. Podczas stosowania fluorochinolonów u pacjentów z miastenią obserwowano po dopuszczeniu leków do obrotu, ciężkie objawy niepożądane, w tym zgony i konieczność wspomaganie oddechu. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

#### *Zaburzenia widzenia*

W przypadku wystąpienia zaburzenia widzenia lub jakichkolwiek problemów z oczami, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą (patrz punkt 4.7 i 4.8).

#### *Nadkażenie*

Stosowanie lewofloksacyny, szczególnie przez długi czas, może prowadzić do namnożenia drobnoustrojów niewrażliwych na lek. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

#### *Wpływ na wyniki badań diagnostycznych*

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wyniki oznaczania opioidów w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Może okazać się konieczne potwierdzenie dodatnich wyników za pomocą bardziej szczegółowej metody.

Lewofloksacyna może hamować namnażanie się *Mycobacterium tuberculosis* i stąd może powodować fałszywie ujemne wyniki podczas bakteriologicznej diagnostyki gruźlicy.

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:

Levofloxacinum B. Braun zawiera 354 mg (15,4 mmol) sodu w 100 ml. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zawartość sodu w diecie wymaga kontroli.

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

#### Wpływ innych produktów leczniczych na Levofloxacinum B. Braun

##### *Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne*

W badaniu klinicznym nie wykazano interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyny z teofiliną. Jednakże, w przypadku jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami obniżającymi próg drgawkowy, może wystąpić wyraźne obniżenie progu drgawkowego.

Stężenie lewofloksacyny było o 13% wyższe podczas stosowania w skojarzeniu z fenbufenem w porównaniu do lewofloksacyny w monoterapii.

### Probenecyd i cymetydyna

Probenecyd i cymetydyna wywierały statystycznie istotny wpływ na wydalanie lewofloksacyny. Klirens nerkowy lewofloksacyny był obniżony przez cymetydynę (o 24%) i probenecyd (o 34%). Jest to związane z tym, że oba leki hamują wydzielanie lewofloksacyny przez kanaliki nerkowe. Jednakże mało prawdopodobne jest, aby w badanym zakresie dawek, statystycznie istotne różnice w kinetyce miały znaczenie kliniczne.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania lewofloksacyny z lekami wpływającymi na wydzielanie przez kanaliki nerkowe, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

### Inne istotne informacje

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały brak istotnych klinicznie zaburzeń w farmakokinetyce lewofloksacyny w przypadku stosowania lewofloksacyny z następującymi lekami: węglan wapnia, digoksyna, gibenklamid, ranitydyna.

### Wpływ Levofloxacinum B. Braun na inne produkty lecznicze

#### Cyklosporyna

Okres półtrwania cyklosporyny wydłużał się o 33% w przypadku jednoczesnego podawania z lewofloksacyną.

#### Antagoniści witaminy K

U pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistą witaminy K (np. warfaryną) obserwowano podwyższone wartości parametrów krzepliwości krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, które mogą być poważne. Dlatego też pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy ściśle kontrolować pod kątem wartości parametrów krzepliwości krwi (patrz punkt 4.4).

#### Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT

Podobnie jak w przypadku innych fluorochinolonów, należy zachować ostrożność stosując lewofloksacynę u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwartmicyjne klas IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpstrychotyczne) (patrz punkt 4.4 „Wydłużenie odstępu QT”).

### Inne istotne informacje

Badanie interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyny nie wykazało działania na farmakokinetykę teofiliny (substrat enzymu CYP1A2), wskazując, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

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

### Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jednakże, wobec braku danych dotyczących stosowania u ludzi i ze względu na to, że dane doświadczalne wskazują na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmu w okresie wzrostu, nie należy stosować lewofloksacyny u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

### Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Levofloxacinum B. Braun jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Dane dotyczące wydalania lewofloksacyny z mlekiem ludzkim są niewystarczające, jednakże inne fluorochinolony są wydalane z mlekiem. Wobec braku danych dotyczących stosowania u ludzi i ze względu na to, że dane doświadczalne wskazują na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmu w okresie wzrostu, nie należy stosować lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3 i 5.3).

#### Płodność

Lewofloksacyna nie wywołała zaburzeń płodności lub zdolności rozrodczych u szczurów.

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

Niektóre działania niepożądane (np. zaburzenie równowagi i (lub) zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia) mogą upośledzać zdolność koncentracji i reagowania pacjenta, dlatego też mogą one stanowić ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te są szczególnie ważne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Informacje przedstawione poniżej są oparte o dane z badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 8 300 pacjentów i licznych doświadczeń zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona zgodnie z następującą zasadą: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie grzybicze w tym zakażenie wywołane przez Candida Oporność patogenu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia Eozynofilia	Trombocytopenia Neutropenia	Pancytopenia Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	Wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup> Wstrząs anafilaktoidalny <sup>a</sup> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Hipoglikemia, szczególnie u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	Hiperglikemia Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)



Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10 )	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100 )	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niepokój Stan splątania Nerwowość	Reakcje psychotyczne (np. z halucynacjami, paranoją) Depresja Pobudzenie Zaburzenia snu Koszmary senne	Zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi życiu, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy	Senność Drgawki Zaburzenie smaku	Drgawki (patrz punkt 4.3 i 4.4) Parestezja	Obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4) Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4) Zaburzenie węchu, w tym także anosmia Dyskinezy Zaburzenia pozapiramidowe Utrata smaku Omdlenie Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4)	Przejściowa utrata wzroku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy	Szumy uszne	Utrata słuchu Uszkodzenie słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca Arytmia komorowa i zaburzenia rytmu typu torsades de pointes (obserwowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe	<i>Dotyczy tylko leku w postaci dożyłnej:</i> Zapalenie żyły		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Skurcz oskrzeli Alergiczne zapalenie płuc

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10 )	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100 )	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Dyspepsja Wzdęcie Zaparcie		Biegunka – krwawa, która w bardzo rzadkich przypadkach może być objawem zapalenia jelit, w tym także rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4) Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona na aktywność enzymów wątrobowych (AIAT/ AspAT, fosfatazy alkalicznej, GGT)	Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi		Żółtaczkę i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym także przypadki ciężkiej niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi (patrz punkt 4.4) Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <sup>b</sup>		Wysypka Świąd Pokrzywka Nadmierna potliwość		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4) Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń Zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Artralgia Mialgia	Choroby ścięgien (patrz punkt 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) Osłabienie mięśni, które może być szczególnie istotne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)	Rabdomioliza Zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.3 i 4.4.) Zerwanie więzadła Zerwanie mięśnia Artretyzm
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Ostra niewydolność nerek (np. na skutek śródmiąższowego zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Dotyczy tylko leku w postaci dożylniej:</i> Reakcja w miejscu podania (ból, zaczerwienienie)	Astenia	Gorączka	Ból (w tym także ból pleców, klatki piersiowej i kończyn)

<sup>a</sup> Niekiedy reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne mogą wystąpić nawet po pierwszej dawce.

<sup>b</sup> Niekiedy reakcje śluzówkowo-skórne mogą wystąpić nawet po pierwszej dawce.

Inne działania niepożądane, które były związane z podawaniem fluorochinolonów, obejmują:

- ataki 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach, najważniejszymi objawami, których można się spodziewać po ostrym przedawkowaniu lewofloksacyną, są zmiany dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe oraz wydłużenie odstępu QT.

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, w tym stan splątania, halucynacje oraz drgawki obserwowano po wprowadzeniu leku do obrotu.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe. Należy monitorować EKG w związku z możliwością wydłużenia odstępu QT. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CADO, nie są skuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Brak swoistego antidotum.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony.

Kod ATC: J01MA12.

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

#### Mechanizm działania:

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

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

#### Mechanizm oporności:

Oporność na lewofloksacynę rozwija się w wyniku wielostopniowych mutacji punktowych w genach kodujących oba rodzaje topoizomerazy II, gyrazę DNA i topoizomerazę IV. Inne mechanizmy

oporności, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizm usuwania, mogą wpływać na wrażliwość bakterii na lewofloksacynę.

Stwierdzono oporność krzyżową między lewofloksacyną i innymi fluorochinolonami. W związku z mechanizmem działania, na ogół nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną i innymi klasami leków przeciwbakteryjnych.

#### Stężenia graniczne

Zalecenia Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) dotyczące stężeń granicznych lewofloksacyny, oddzielających szczepy wrażliwe od szczepów o średniej wrażliwości oraz szczepy o średniej wrażliwości od szczepów opornych, prezentuje poniższa tabela stężeń granicznych hamujących rozwój drobnoustrojów (MIC) (mg/l).

Kliniczne stężenia graniczne MIC zalecane przez EUCAST dla lewofloksacyny (wersja 2.0, 01.01.2012):

Patogen	Wrażliwy	Oporny
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne, które nie odnoszą się do gatunku <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Stężenia graniczne dla lewofloksacyny odnoszą się do leczenia dużymi dawkami.
2. Może wystąpić niski poziom oporności na fluorochinolony (MIC dla cyprofloksacyny rzędu 0,12 – 0,5 mg/l), jednak brak dowodów na to, że oporność ta ma znaczenie kliniczne w przypadku zakażeń dróg oddechowych *H. influenzae*.
3. Szczepy z wartościami MIC przewyższającymi progi wrażliwości występują bardzo rzadko lub nie zostały jak dotąd zaobserwowane. Identyfikacja i badanie wrażliwości na środki przeciwbakteryjne każdego tak wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i, jeśli wynik zostanie potwierdzony, wyodrębniony szczep należy wysłać do laboratorium referencyjnego. Jeżeli istnieją dowody dotyczące odpowiedzi klinicznej dla wyizolowanego szczepu, którego MIC przewyższa obecny próg oporności, należy zgłosić go jako oporny.
4. Stężenia graniczne odnoszą się do dawki ustnej 500 mg x 1 do 500 mg x 2 i dawki dożylniej 500 mg x 1 do 500 mg x 2.

Występowanie oporności może różnić się pod względem geograficznym i zmieniać się w czasie dla poszczególnych szczepów. Dlatego też należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do specjalisty, jeśli, ze względu na lokalne występowanie oporności, przydatność leku co najmniej w pewnych rodzajach zakażeń może być wątpliwa.

<b><u>Gatunki zwykle wrażliwe</u></b>
<b><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u></b>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci</i> , grupy C i G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

*Streptococcus pyogenes*

**Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

**Bakterie beztlenowe**

*Peptostreptococcus*

**Inne**

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

**Gatunki, w których przypadku może wystąpić problem oporności nabytej**

**Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę<sup>#</sup>  
Koagulazo-ujemne *Staphylococcus* spp

**Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Acinetobacter baumannii*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

**Bakterie beztlenowe**

*Bacteroides fragilis*

**Szczepy z natury odporne**

**Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> Jest wysoce prawdopodobne, że *S. aureus*, które są odporne na metycylinę, są odporne na fluorochinolony, w tym także na lewofloksacynę.

## Inne informacje

Zakażenia szpitalne wywołane *P. aeruginosa* mogą wymagać leczenia skojarzonego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

W przypadku stosowania doustnego, lewofloksacyna jest szybko i niemalże całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w przeciągu 1 godziny. Całkowita biodostępność wynosi około 100%.

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Warunki stanu równowagi dynamicznej są osiągnięte w przeciągu 48 godzin w przypadku 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 podaniu dawek 500 mg, co wskazuje na jej rozległe przenikanie do tkanek.

### Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu nabłonkowego, makrofagów w pęcherzykach płucnych, tkanki płuc, skóry (płynu z pęcherzy na skórze), tkanki gruczołu krokowego i moczu. Jednakże lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

Pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wyniósł 175 +/-29,2 ml/min.

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny podanej doustnie i drogą dożylną, co sugeruje, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

### Liniowość

Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie od 50 do 1 000 mg.

### Pacjenci z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek wpływa na farmakokinetykę lewofloksacyny. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie nerkowe i klirens, 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
t <sub>1/2</sub> (h)	35	27	9

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma istotnych różnic w kinetyce lewofloksacyny u młodych pacjentów i pacjentów w podeszłym wieku z wyjątkiem różnic związanych z klirensiem kreatyniny.

#### Różnice w zależności od płci

Odrębne analizy farmakokinetyki lewofloksacyny u mężczyzn i kobiet wykazały małe lub nieznaczące różnice. Brak dowodów na to, że różnice te są klinicznie istotne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności pojedynczej dawki, bezpieczeństwa stosowania po podaniu wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lewofloksacyna nie zaburzała płodności ani zdolności reprodukcyjnej w badaniach na szczurach i jej jedynym wpływem na płód było opóźnienie jego dojrzewania w wyniku toksyczności u matki.

Lewofloksacyna nie indukowała mutacji genowych w komórkach bakterii lub ssaków, ale indukowała aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płucnych chomika chińskiego. Za wyniki te odpowiedzialne jest hamowanie topoizomerazy II. Testy *in vivo* (mikrojąderkowy, wymiany siostrzanych chromatyd, nieplanowanej syntezy DNA, dominującego genu letalnego) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego. Badania na myszach wykazały, że tylko bardzo duże dawki lewofloksacyny działają fototoksycznie. Lewofloksacyna nie wykazała żadnego potencjalnego działania genotoksycznego w teście fotomutagenności, a badania fotorakotwórczości wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego Levofloxacinum B. Braun nie należy mieszać z heparyną ani roztworami alkalicznymi (np. wodorowęglanem sodu).

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3. Okres ważności**

- W opakowaniu zamkniętym:  
2 lata.

- *Po otwarciu opakowania zewnętrznego:*  
3 dni (w warunkach oświetlenia pokojowego).  
Ten produkt leczniczy jest wrażliwy na światło.

- *Po pierwszym otwarciu:*  
użyć natychmiast (patrz punkt 6.6).

Roztwór przygotowany zgodnie z punktem 6.6 wykazywał stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie jest używany bezpośrednio po przygotowaniu, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność.

#### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem (patrz punkt 6.3).  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po wyjęciu z opakowania zewnętrznego i po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Levofloxacinum B. Braun jest dostępny w butelkach z polietylenu o małej gęstości (Ecoflac plus), o pojemności 50 i 100 ml

Ecoflac plus jest hermetycznie zamkniętym pojemnikiem, który posiada dodatkowy, polietylenowy kapsel. Między pojemnikiem polietylenowym i kapslem umieszczony jest krążek z elastomeru umożliwiający podłączenie do zestawu infuzyjnego.

Produkt Levofloxacinum B. Braun 5 mg/ml roztwór do infuzji jest dostarczany w opakowaniach 20 x 50 ml i 20 x 100 ml.

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

Produkt leczniczy Levofloxacinum B. Braun należy użyć natychmiast (w przeciągu 3 godzin) po przebicium gumowego korka, aby uniknąć zanieczyszczenia roztworu drobnoustrojami. Nie ma konieczności ochrony roztworu przed światłem podczas infuzji.

##### Mieszanie z innymi roztworami do infuzji

Produkt leczniczy Levofloxacinum B. Braun wykazuje zgodność z następującymi roztworami do infuzji:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%);
- roztwór glukozy 50 mg/ml (5%);
- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i glukozy 50 mg/ml (5%);
- roztwór Ringera;
- roztwór Hartmanna.

Niezgodności, patrz punkt 6.2.

Przed użyciem należy wizualnie sprawdzić butelkę. Stosować jedynie, jeśli roztwór jest przezroczysty, zielonkawożółtawy i nie zawiera cząstek stałych, a pojemnik i zamknięcie nie są uszkodzone.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć wraz z pojemnikiem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



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

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen, Niemcy

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

Pozwolenie nr: 21051

**9. DATA WYADANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.2013 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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