

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane

Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

#### Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane

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

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

#### Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

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

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok.
- Ostre nasilenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.
- Niepowikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).

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

- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.

- Płucna postać węglik: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

Produkt Levofloxacin Aurovitas może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną.

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

### Dawkowanie

Zaleca się następujące dawkowanie produktu Levofloxacin Aurovitas.

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

Wskazanie	Dawka dobową (w zależności od ciężkości zakażenia)	Czas trwania leczenia (w zależności od ciężkości zakażenia)
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10-14 dni
Nasilenie ostrej bakteryjnej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7-14 dni
Niepowikłane zakażenia pęcherza moczowego	250 mg raz na dobę	3 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Płucna postać węglik	500 mg raz na dobę	8 tygodni

### Szczególne grupy pacjentów

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

Klirens kreatyniny	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	<i>pierwsza dawka:</i> 250 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg

50-20 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie i CADO) <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> Nie ma konieczności podawania dodatkowych dawek po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Lewofloksacyny w postaci tabletek nie stosować:

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

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

Należy unikać stosowania lewofloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały poważne działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów lewofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3).

### **Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane**

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

#### *Ryzyko oporności*

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

Lewofloksacynę można stosować w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli zakażenia te zostały właściwie zdiagnozowane.

Oporność na fluorochinolony *E. coli* – drobnoustroju wywołującego najczęściej zakażenia dróg moczowych – jest różna w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Lekarze powinni brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

#### *Plucna postać wąglika*

Stosowanie u ludzi opiera się na wynikach badań in vitro wrażliwości *Bacillus anthracis* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia wąglika.

#### *Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna*

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie wyłącznie, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia chinolonami i fluorochinolonomi, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgien i zerwania ścięgien jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepach narządów litych, u pacjentów otrzymujących dawki dobowe 1000 mg lewofloksacyny oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgien (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie lewofloksacyną i rozważyć leczenie alternatywne. Chorą kończynę należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Nie należy stosować kortykosteroidów w przypadku wystąpienia objawów choroby ścięgien (tendinopatii).

#### *Mioklonie*

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

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

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated

disease). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby rozważyć tę diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę są w tej sytuacji przeciwwskazane.

#### *Pacjenci ze skłonnością do napadów padaczkowych*

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 4.8), należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

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

Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznej w trakcie leczenia chinolonowymi lekami przeciwbakteryjnymi. Jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

#### *Reakcje nadwrażliwości*

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

#### *Ciężkie skórne działania niepożądane*

W związku ze stosowaniem lewofloksacyny zaobserwowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*, znane również jako zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz należy ich ściśle obserwować. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia lewofloksacyną, jeżeli w związku ze stosowaniem lewofloksacyny u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS.

#### *Dysglikemia*

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

Leczenie lewofloksacyną należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia stężenia glukozy we krwi i należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwbakteryjne inne niż fluorochinolony.

#### *Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło*

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

#### *Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K*

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

#### *Reakcje psychiatryczne*

Donoszono o występowaniu reakcji psychiatrycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. Bardzo rzadko następstwem tych reakcji były myśli samobójcze oraz zachowania zagrażające bezpieczeństwu pacjenta, występujące niekiedy po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych tych reakcji, a pacjentom należy zalecić kontakt z lekarzem przepisującym ten produkt w celu uzyskania porady. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

Należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

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

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

#### *Tętniak aorty, rozwarstwienie, niedomykalność / niewydolność zastawki serca*

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka i rozwarstwienia aorty, szczególnie w populacji osób w podeszłym wieku oraz z niedomykalnością zastawki aortalnej i mitralnej, po przyjęciu fluorochinolonów. U pacjentów otrzymujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, czasami powikłane pęknięciem (w tym śmiertelnym), oraz niedomykalności i (lub) niewydolności którejkolwiek z zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i po rozważeniu innych opcji leczenia pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka aorty lub wrodzonej wady zastawki serca lub u pacjentów z rozpoznaniem występującego wcześniej tętniaka aorty i (lub) rozwarstwienia aorty lub wadą zastawki serca lub w obecności innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących

- zarówno do tętniaka i rozwarstwienia aorty jak i niedomykalności / niewydolności zastawki serca (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- do tętniaka aorty i rozwarstwienia (np. zaburzenia naczyniowe, takie jak zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic, lub rozpoznana miażdżyca tętnic lub zespół Sjögrena) lub dodatkowo
- w przypadku niedomykalności / niewydolności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

Ryzyko tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być zwiększone również u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

W przypadku nagłego bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców należy poradzić pacjentom, aby natychmiast skonsultowali się z lekarzem w szpitalnym oddziale ratunkowym.

Należy poradzić pacjentom, aby natychmiast zgłosili się po pomoc lekarską w przypadku wystąpienia ostrej duszności, pojawienia się kołatania serca lub wystąpienia obrzęku brzucha lub kończyn dolnych.

#### *Neuropatia obwodowa*

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej powodujące parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjenci leczeni lewofloksacyną powinni poinformować lekarza przed kontynuowaniem leczenia, jeśli wystąpią objawy neuropatii, takie jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnego stanu (patrz punkt 4.8).

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

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

#### *Zaostrzenie miastonii*

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Ciężkie działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelne i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

#### *Zaburzenia widzenia*

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

#### *Nadkażenie*

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

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wynik testu wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku za pomocą bardziej swoistej metody.

Lewofloksacyna może hamować wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, a zatem może wystąpić fałszywie ujemny wynik w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy.

### *Ostre zapalenie trzustki*

U pacjentów przyjmujących lewofloksacynę może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Pacjenci odczuwający nudności, złe samopoczucie, dyskomfort w jamie brzusznej, ostry ból brzucha lub wymioty powinni zostać poddani szybkiej ocenie lekarskiej. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny; w przypadku potwierdzenia, nie należy ponownie rozpoczynać podawania lewofloksacyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### *Zaburzenia krwi*

Podczas leczenia lewofloksacyną może rozwinąć się niewydolność szpiku kostnego, w tym leukopenia, neutropenia, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna lub agranulocytoza (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się występowanie któregośkolwiek z tych zaburzeń krwi, należy kontrolować morfologię krwi. Jeśli wyniki będą nieprawidłowe, należy rozważyć przerwanie leczenia lewofloksacyną.

### **Sód**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co znaczy, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

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

### Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

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

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

### *Sukralfat*

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

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

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednak podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami leczniczymi obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

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

### *Probenecyd i cymetydyna*

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny.

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy lewofloksacyny o 24%, a probenecyd o 34%. Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez oba produkty wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików

nerkowych. Jednakże, podczas stosowania dawek ocenianych w tym badaniu, statystycznie znamienne różnice w kinetyce nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny z produktami leczniczymi wpływającymi na wydzielanie do kanalików nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Inne istotne informacje*

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

#### Wpływ lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

##### *Cyklosporyna*

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

##### *Antagoniści witaminy K*

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

##### *Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT*

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

#### *Inne istotne informacje*

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

#### Inne rodzaje interakcji

##### *Pokarm*

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

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

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania lewofloksacyny kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

#### Karmienie piersią

Stosowanie produktu lewofloksacyny jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka ludzkiego; jednakże inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez

fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

#### Płodność

Lewofloksacyna nie spowodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów.

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

Produkt leczniczy Levofloxacin Aurovitas wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Niektóre działania niepożądane [np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego (błędnikowego), senność, zaburzenia widzenia] mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, a tym samym mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn).

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niebyt często ( $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$ )	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, w tym zakażenia <i>Candida</i> ; oporność drobnoustrojów		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia; eozynofilia	trombocytopenia; neutropenia	niewydolność szpiku kostnego, w tym niedokrwistość aplastyczna; pancytopenia; agranulocytoza; niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy; nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup> : wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>a</sup> (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	hiperglikemia; śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne*	bezsenność	niepokój; stan splątania; nerwowość	reakcje psychiczne (z np. omamami, paranoją); depresja; pobudzenie; niezwykle sny; koszmary senne, majaczenie	zaburzenia psychiatryczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4); mania
Zaburzenia układu nerwowego*	ból głowy; zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	senność; drżenia mięśniowe; zaburzenia smaku	drgawki (patrz punkty 4.3 i 4.4); parestezja; zaburzenia pamięci	obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4); obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4); zaburzenia węchu, w tym utrata węchu; dyskineza; zaburzenia pozapiramidowe; brak smaku; omdlenie; łagodne nadciśnienie śródczaszkowe; mioklonie
Zaburzenia oka*			zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	przemijająca utrata widzenia (patrz punkt 4.4); zapalenie naczyńówki
Zaburzenia ucha i błędnika*		zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	szumy uszne	utrata słuchu; zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca**			tachykardia; kołatanie serca	częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca; arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)

Zaburzenia naczyniowe**			niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		skurcz oskrzeli; alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; wymioty; nudności	ból brzucha; niestrawność; wzdęcia; zaparcia		biegunka – krwawa, rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4); zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGT)	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4); zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <sup>b</sup>		wysypka; świąd; pokrzywka; nadmierna potliwość	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4), rumień trwały polekowy	toksyczne martwice oddzielanie się naskórka; zespół Stevensa-Johnsona; rumień wielopostaciowy; reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4); leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej; hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		ból stawów; ból mięśni;	zaburzenia dotyczące ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa); osłabienie siły mięśni, co może być szczególnie ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)	rabdomioliza; zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4); zerwanie więzadła; zerwanie mięśnia; zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego	

			zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)

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

<sup>b</sup> Reakcje dotyczące błon śluzowych mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

\* Bardzo rzadkie przypadki przedłużających się (do miesięcy lub lat), upośledzających i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich reakcji na leki, wpływających na kilka, czasem wiele, układów i zmysłów (w tym reakcje takie jak zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, bóle stawów, bóle kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresją, zmęczeniem, zaburzeniami pamięci, zaburzeniami snu i upośledzeniem słuchu, wzroku, smaku i węchu) zgłaszano w związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów w niektórych przypadkach, niezależnie od wcześniej istniejących czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

\*\* U pacjentów otrzymujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, czasem powikłanego pęknięciem (w tym śmiertelnego), oraz niedomykalności/ niewydolności którejkolwiek z zastawek serca (patrz punkt 4.4).

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> .

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony.

Kod ATC: J01MA12

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

#### Mechanizm działania

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm oporności

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

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

#### Wartości graniczne

Zalecane przez EUCAST wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC [mg/l].

*Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 2.0, 01.01.2012)*

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$>1$ mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,001$ mg/l	$>1$ mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$>1$ mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 0,001$ mg/l	$>1$ mg/l
Koagulazo-ujemne gronkowce		
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$ mg/l	$>4$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ mg/l	$>2$ mg/l
<i>Streptococcus grupy A, B, C, G</i>	$\leq 0,001$ mg/l	$>2$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ mg/l	$>0,06$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ mg/l	$>0,125$ mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 1$ mg/l	$>1$ mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola i urinae</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$ mg/l	$>2$ mg/l

<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (niezwiązane z konkretnym gatunkiem)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<sup>1</sup> tylko niepowikłane zakażenia dróg moczowych		
<sup>2</sup> wrażliwość można wywnioskować na podstawie wrażliwości na ciprofloksacynę		

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

### **Gatunki zwykle wrażliwe**

#### **Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

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

#### **Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

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

#### **Bakterie beztlenowe**

*Peptostreptococcus*

#### **Inne**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej**

#### **Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę <sup>#</sup>  
*Staphylococcus spp* koagulazo-ujemny

**Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

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

**Bakterie beztlenowe**

*Bacteroides fragilis*

**Gatunki o oporności naturalnej****Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę prawdopodobnie jest także oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

**Wchłanianie**

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

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

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

**Dystrybucja**

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

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

**Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych:**

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

**Metabolizm**

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

**Eliminacja**

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

Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił

175 +/- 29,2 ml/min.

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

#### Liniowość

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

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

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Różnice związane z płcią*

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

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

Na podstawie danych nieklinicznych, uzyskanych podczas konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, możliwego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, wykazano brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów a jedynie opóźniała dojrzewanie płodu w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Lewofloksacyna nie wywoływała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii lub ssaków, ale wywoływała aberracje chromosomalne w hodowli in vitro komórek płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoizomerazy II. Badania in vivo (test mikrojąderkowy, wymiana siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

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

#### *Otoczka tabletki*

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

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

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

#### Opakowania

250 mg - Blistry zawierające 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych.  
500 mg - Blistry zawierające 5, 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane: 23737  
Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane: 23738

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-02-13  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2020-10-29

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

2024-09-11