

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavanic, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

100 ml roztworu do infuzji zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

100 ml roztworu do infuzji zawiera 15,8 mmol sodu, co odpowiada 363 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, zielonkawożółty izotoniczny roztwór o pH od 4,3 do 5,3 i osmolalności od 282 do 322 mOsm/litr.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tavanic, roztwór do infuzji, jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- 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).

W przypadku wymienionych poniżej zakażeń, Tavanic należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tavanic, roztwór do infuzji, podaje się w powolnej infuzji dożylniej raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie. Po początkowym podawaniu produktu Tavanic w infuzji, leczenie można kontynuować stosując produkt w odpowiedniej postaci doustnej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tabletek powlekanych i w zależności od stanu pacjenta. Ze względu na biorównoważność postaci dożylniej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

Dawkowanie

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu Tavanic:

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

Wskazanie	Dawka dobową (w zależności od ciężkości zakażenia)	Całkowity czas trwania leczenia¹ (w zależności od ciężkości zakażenia)
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
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 - 14 dni
Płucna postać wąglika	500 mg raz na dobę	8 tygodni

¹Czas trwania leczenia obejmuje leczenie dożylnie oraz doustne. Czas do zmiany leczenia z dożylnego na doustne zależy od sytuacji klinicznej, ale zwykle wynosi od 2 do 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

¹Nie ma konieczności podawania dodatkowych dawek po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, ponieważ lewofloksacyna nie jest metabolizowana w wątrobie w istotnym stopniu, 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 Tavanic jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tavanic, roztwór do infuzji, jest przeznaczony do podawania wyłącznie w powolnej infuzji dożylniej; można go podawać raz lub dwa razy na dobę. Infuzję dożylną dawki 500 mg produktu Tavanic należy podawać przez co najmniej 60 minut (patrz punkt 4.4).

W celu uzyskania informacji o niezgodnościach farmaceutycznych, patrz punkt 6.2, a o zgodności z innymi roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Lewofloksacyny w postaci roztworu do infuzji nie wolno stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony lub na 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 ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów lewofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

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).

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

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

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.

Czas trwania infuzji

Należy kontrolować zalecany czas infuzji produktu Tavanic, roztwór do infuzji: dawkę 500 mg podaje się przez co najmniej 60 minut. Wiadomo, że podczas infuzji dożylniej ofloksacyny może wystąpić tachykardia i okresowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko, w wyniku znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, może wystąpić zapaść krążeniowa. Jeśli podczas infuzji lewofloksacyny (*l*-izomer ofloksacyny) wystąpi znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, należy natychmiast przerwać infuzję.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu mięszzowego, pacjentów otrzymujących dawki dobowe 1000 mg lewofloksacyny oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie lewofloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

*Choroba związana z *Clostridium difficile**

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas leczenia 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 leczenia 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 być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej w trakcie leczenia antybiotykami chinolonowymi. Dlatego, 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 Tavanic (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, ang. *Stevens-Johnson syndrome*) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), 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, zgłaszano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące częściej u osób w podeszłym wieku, zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustne środki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. Odnotowano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Jeśli pacjent zgłasza zaburzenia stężenia glukozy we krwi, należy natychmiast przerwać leczenie produktem Tavanic oraz należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego.

Zapobieganie nadwrażliwości na światło

W trakcie leczenia lewofloksacyną notowano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Aby zapobiec 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 leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

U pacjentów leczonych lewofloksacyną w skojarzeniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną), mogą zwiększyć się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT, INR) i (lub) wystąpić krwawienie. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty lecznicze należy kontrolować wartości parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 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, to w momencie pojawienia się pierwszych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjenta należy pouczyć, aby skontaktował się z lekarzem przepisującym ten produkt w celu uzyskania porady. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, niefluorochinolonowego leczenia przeciwbakteryjnego i rozpocząć odpowiednie postępowanie. Należy zachować ostrożność 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 np:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT;
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstę QT (np. leki przeciwarytmiczne 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, rzadkoskurcz).

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstę QT. Dlatego należy zachować ostrożność u tych pacjentów stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

(Patrz również punkty 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku”, 4.5, 4.8 i 4.9).

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas stosowania lewofloksacyny zgłaszano 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, żółtaczką, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwy brzuch, 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 leczniczego do obrotu, w tym śmiertelne i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

Zaburzenia widzenia

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

Nadkażenie

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

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.

Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej po przyjęciu fluorochinolonów. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Z tego względu, fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków albo wrodzonej choroby zastawki serca oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniakiem i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia

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

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być także wyższe u pacjentów leczonych jednocześnie układowymi kortykosteroidami.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

Produkt leczniczy Tavanic zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera do 363 mg sodu w butelce (100 ml) roztworu do infuzji, co odpowiada 18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na Tavanic

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. Klirens nerkowy lewofloksacyny był zmniejszony przez cymetydynę (o 24%) i 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 produktu Tavanic 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 wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwartmyczne 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania lewofloksacyny u 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 punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Tavanic 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 punkty 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 Tavanic 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.

Częstości występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niebyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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.

Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	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		leukopenia;	trombocytopenia;	pancytopenia;

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
i układu chłonnego		eozynofilia	neutropenia	agranulocytoza; niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy; nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny ^a ; wstrząs rzekomoanafilaktyczny ^a (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone</i>)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą; śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	hiperglikemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne*	bezsenna	niepokój; stan splątania; nerwowość	reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoją); depresja; pobudzenie; niezwykłe sny; koszmary senne; majaczenie	zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego*	ból głowy; zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	senność; drżenia mięśniowe; zaburzenia smaku	drgawki (patrz punkty 4.3 i 4.4); parestezja; 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
Zaburzenia oka*			zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	przemijająca utrata widzenia (patrz punkt 4.4), zapalenie naczyńówki

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
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 naczyń**	zapalenie żył		niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		skurcz oskrzeli; alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; wymioty; nudności	ból brzucha; niestrawność; wzdęcia; zaparcia		biegunka – krwawa, rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4); zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGTP)	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4); zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ^b		wysypka; świąd; pokrzywka; nadmierna potliwość	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>) (patrz punkt 4.4), rumień trwały polekowy	toksyczna nekroliza naskórka; zespół Stevens-Johnsona; rumień wielopostaciowy; reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4); leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; zapalenie błon śluzowych

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niebyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
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*	reakcja w miejscu infuzji (ból, zaczerwienienie)	osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)

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

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

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od 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 i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

** U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4).

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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 produktu Tavanic, roztwór do infuzji, są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady drgawkowe, wydłużenie odstępu QT oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

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

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe. Z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT, należy kontrolować zapis EKG. Można zastosować leki zobojętniające w celu ochrony śluzówki żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CADO, 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 topoisomerazę 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 topoisomerazy II, gyrazy DNA i topoisomerazy 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 10.0, 01.01.2020):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> koagulazo-ujemne gronkowce	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus grupy A, B, C i G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
wartości graniczne farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (niezwiązane z konkretnym gatunkiem)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

1: tylko niepowikłane zakażenia dróg moczowych

2: wrażliwość można wywnioskować na podstawie wrażliwości na cyprofloksacynę

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

Paciorkowce grupa 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[#]
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 wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

[#] *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę prawdopodobnie jest także oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

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

na dobę.

Dystrybucja

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

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

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Po podaniu doustnym i 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 niewydolność nerek. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie nerkowe i klirens, a okres półtrwania zwiększa się, jak podano w tabeli poniżej.

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny u osób młodych i w podeszłym wieku, z wyjątkiem różnic związanych z klirensiem kreatyniny.

Różnice związane z płcią

Analizy obejmujące osobno mężczyzn i kobiety wykazały małe lub bardzo małe zależne od płci różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny. Nie ma dowodów wskazujących na znaczenie kliniczne 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 toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, 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 chromosomowe 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 bardziej wyraźne u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z heparyną ani z roztworami zasadowymi (np. wodorowęglanem sodu).

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po przebiciu gumowego korka: należy użyć natychmiast (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. W przeciwnym wypadku, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Obejrzeć przed użyciem. Tylko przejrzyste roztwory, bez stałych cząstek nadają się do użycia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła typu I o pojemności 100 ml z aluminiową nasadką, korkiem z gumy chlorobutyłowej i polipropylenowym wieczkiem. Każda butelka zawiera 100 ml roztworu do infuzji. Wielkość opakowania: 1, 5 i 20 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tavanic, roztwór do infuzji, należy użyć natychmiast (w ciągu 3 godzin) po przebiciu gumowego korka w celu uniknięcia nadkażenia przez bakterie. Podczas infuzji nie jest konieczna ochrona przed światłem.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Roztwór należy obejrzeć przed użyciem. Można go zastosować jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty, zielonkawożółty, bez stałych cząstek.

Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Mieszanie z innymi roztworami do infuzji

Tavanic, roztwór do infuzji, jest zgodny z następującymi płynami infuzyjnymi:

0,9% roztwór chlorku sodu,

5% roztwór glukozy do wstrzykiwań,

2,5% roztwór glukozy w roztworze Ringera,

złożone roztwory do żywienia pozajelitowego (aminokwasy, glukoza, elektrolity).

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
D-65 926 Frankfurt nad Menem
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8766

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.05.2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2021