CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xyvelam, 250 mg, tabletki powlekane
Xyvelam, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xyvelam, 250 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana produktu leczniczego Xyvelam zawiera 250 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej (256,23 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana 250 mg zawiera 3,84 mg laktozy jednowodnej.

Xyvelam, 500 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana produktu leczniczego Xyvelam zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej (512,46 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana 500 mg zawiera 7,68 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Xyvelam, 250 mg, tabletki powlekane
Różowe, obustronnie wypukłe tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i z oznaczeniem “L” po drugiej stronie. Długość wynosi około 13 mm, a szerokość 6 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Xyvelam, 500 mg, tabletki powlekane
Różowe obustronnie wypukłe tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i z oznaczeniem “L” po drugiej stronie. Długość wynosi około 16 mm, a szerokość 8 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xyvelam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu następujących 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 wąglika: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4)

W wymienionych poniżej zakażeniach produkt leczniczy Xyvelam należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe:

- 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)

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy Xyvelam 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 leczniczego Xyvelam:

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

Wskazanie	**Dawkowanie w ciągu doby** *(zależnie od ciężkości zakażenia)*	**Czas trwania leczenia** *(zależnie od ciężkości zakażenia)*
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10 do 14 dni
Ostre nasilenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 14 dni
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7 do 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 do 14 dni
Płucna postać wąglika	500 mg raz na dobę	8 tygodni

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 mL/min)

Klirens kreatyniny	**Schemat dawkowania**		
	250 mg/24 h	**500 mg/24 h**	**500 mg/12 h**
	pierwsza dawka: 250 mg	*pierwsza dawka:* 500 mg	*pierwsza dawka:* 500 mg
50 - 20 mL/min	*następnie:* 125 mg/24 h	*następnie:* 250 mg/24 h	*następnie:* 250 mg/12 h
19 - 10 mL/min	*następnie:* 125 mg/48 h	*następnie:* 125 mg/24 h	*następnie:* 125 mg/12 h

<10 mL/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie lub CAPD)[1]	*następnie:* 125 mg/48 h	*następnie:* 125 mg/24 h	*następnie:* 125 mg/24 h

[1] Po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO) nie jest konieczne podanie dodatkowej dawki.

Zaburzenia 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 leczniczy Xyvelam jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania
Tabletki 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 leczniczego Xyvelam 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, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z padaczką
- u pacjentów, u których w przeszłości występowało zapalenie ścięgien związane ze stosowaniem fluorochinolonów
- u dzieci lub młodzieży przed zakończeniem okresu 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 oporne 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 zapalenie zatok oraz nagłego 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.

Płucna 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 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.

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 miąższowego, pacjentów otrzymujących dawki dobowe lewofloksacyny 1000 mg i u 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.

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 *Clostridioides difficile*
Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu stosowania lewofloksacyny (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridioides difficile* (CDAD, *ang. Clostridioides difficile-associated disease*). CDAD może mieć różny przebieg, 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 drgawek
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 glukozo-6-fosforanowej
Pacjenci z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej mogą wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznych 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
Ponieważ lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy skorygować dawkę lewofloksacyny (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości
Rzadko po podaniu początkowej dawki lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości mogące zakończyć się śmiercią (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego) (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien niezwłocznie przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem lub ratownikiem medycznym, który rozpocznie odpowiednie działania ratunkowe.

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 pacjentów 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 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).

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

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 lewofloksacyną w skojarzeniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną) mogą zwiększyć się wartości parametrów krzepliwości krwi (PT lub INR) i (lub) mogą nasilić się krwawienia. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy regularnie wykonywać badania krzepliwości krwi (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychotyczne
U pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę, obserwowano reakcje psychotyczne. Bardzo rzadko prowadziły one do myśli samobójczych i zachowań niebezpiecznych dla pacjenta – czasami nawet po pojedynczej dawce 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 leczniczy 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 z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Wydłużenie odstępu QT
Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:
- wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT
- jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwarytmiczne należące do grupy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne)
- nieskorygowane zaburzenia równowagi elektrolitowej (np. hipokaliemia, hipomagnezemia)
- choroby serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia)

Pacjenci w podeszłym wieku oraz 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).

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
Przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, obserwowano po zastosowaniu lewofloksacyny, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Należy poradzić pacjentowi, aby przerwał leczenie i skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak: brak łaknienia, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Zaostrzenie miastenii
Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu ciężkie działania niepożądane, włącznie z przypadkami śmiertelnymi lub 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 jakiekolwiek 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.

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca
Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. 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).
Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca, lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca, lub w przypadku

- występowania innych czynników predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa – Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjörgena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia)

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

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem na oddziale ratunkowym w przypadku nagłego bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców.

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.

Ostre zapalenie trzustki
U pacjentów stosujących lewofloksacynę może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów, u których występują nudności, złe samopoczucie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ostry ból brzucha lub wymioty należy poddać natychmiastowej ocenie lekarskiej. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać stosowanie lewofloksacyny; w przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia lewofloksacyną. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leczenia 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 któregokolwiek z tych zaburzeń krwi, należy kontrolować morfologię krwi. Jeśli wyniki będą nieprawidłowe, należy rozważyć przerwanie leczenia lewofloksacyną.

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.

Xyvelam zawiera laktozę i sód
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „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 zawierające sole magnezu lub glinu, dydanozyna
Wchłanianie lewofloksacyny jest znacząco zmniejszone podczas podawania produktu leczniczego Xyvelam w postaci tabletek jednocześnie z solami żelaza lub produktami zobojętniającymi sok żołądkowy, zawierającymi sole magnezu lub glinu, 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 produkty zawierające dwu- lub trójwartościowe kationy, takie jak sole żelaza, sole cynku, produkty zobojętniające zawierające sole magnezu lub glinu, lub dydanozynę *(tylko preparaty dydanozyny z aluminium i magnezem zawierające środki buforujące)* przyjmować 2 godziny przed przyjęciem produktu leczniczego Xyvelam lub 2 godziny po jego zastosowaniu (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

Sukralfat
Jednoczesne przyjmowanie sukralfatu znacząco zmniejsza biodostępność produktu leczniczego Xyvelam. Jeśli pacjent ma przyjmować oba leki jednocześnie, zaleca się przyjmowanie sukralfatu 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Xyvelam w postaci tabletek (patrz punkt 4.2).

Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne
W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyny z teofiliną. Jeśli jednak chinolony stosuje się jednocześnie z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami obniżającymi próg drgawkowy, może nastąpić wyraźne obniżenie progu drgawkowego.
Stężenie lewofloksacyny jest około 13% większe jeśli stosuje się jednocześnie fenbufen niż wtedy, gdy lewofloksacyna jest podawana jako jedyny lek.

Probenecyd i cymetydyna
Probenecyd i cymetydyna wywierają istotny statystycznie wpływ na eliminację lewofloksacyny. Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy lewofloksacyny o 24%, a probenecyd o 34%. Powodem jest hamowanie przez oba leki wydalania lewofloksacyny w cewkach nerkowych. Jednakże w badanym zakresie dawek istotne statystycznie różnice w kinetyce wydają się nie mieć znaczenia klinicznego. Należy zachować ostrożność podczas podawania lewofloksacyny razem z lekami zaburzającymi wydalanie w cewkach nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością 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 zwiększał się o 33% podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny.

Antagoniści witaminy K
U pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryna) notowano zwiększenie wartości parametrów krzepliwości krwi (PT lub INR) i (lub) występowanie krwawień, które mogą mieć ciężki przebieg. Dlatego należy regularnie wykonywać badanie krzepliwości krwi u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K (patrz punkt 4.4).

Leki wydłużające odstęp QT
Lewofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają QT (np. leki przeciwarytmiczne należące do grup IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki rzeciwpsychotyczne) (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 występuje istotna klinicznie interakcja z pokarmem. Produkt leczniczy Xyvelam w postaci tabletek może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

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). Jednakże z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne świadczące o ryzyku uszkadzania 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 leczniczego Xyvelam 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 uszkadzania 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 powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Xyvelam wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego (błędnikowego), senność, zaburzenia widzenia) mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, dlatego mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których te zdolności są szczególnie ważne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Informacje przedstawione poniżej oparto na danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem ponad 8300 pacjentów i na obszernych doświadczeniach po wprowadzeniu lewofloksacyny na rynek.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (≤1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, w tym zakażenia *Candida* 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[a] wstrząs rzekomoanafilaktyczny[a] (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, *ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą	hiperglikemia (patrz punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia psychiczne*	bezsenność	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) 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) zapalenia błony naczyniowej oka
Zaburzenia ucha i błędnika*		zawroty głowy pochodzenia	szumy uszne	utrata słuchu zaburzenia słuchu

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		obwodowego (błędnikowego)		
Zaburzenia serca**			tachykardia kołatanie serca	częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca arytmia komorowa i zaburzenia typu *torsade de pointes* (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 krwotoczna, która w bardzo rzadkich przypadkach 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		żółtaczka 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

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[b]		wysypka świąd pokrzywka nadmierna potliwość	polekowa reakcja z eozynofilą i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4) rumień trwały polekowy	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka zespół Stevensa - Johnsona rumień wielopostaciowy reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4) leukocytoklastyczne zapalenie naczyń zapalenie 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 szczególne 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)

[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.

[*] 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 parastezjami i neuralgią, zmęczenie, objawy psychotyczne (w tym zaburzenia snu, lęk, ataki paniki, depresja i myśli samobójcze), zaburzenia pamięci i koncentracji oraz 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).

Inne działania niepożądane, które były związane z podawaniem 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 miejscowemu przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub badań farmakologii klinicznej przeprowadzonych z zastosowaniem większych dawek niż terapeutyczne, najważniejszymi objawami, których można spodziewać się po ostrym przedawkowaniu lewofloksacyny w postaci tabletek, są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości oraz drgawki, wydłużenie odstępu QT, a także reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i nadżerki błony śluzowej.

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

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Z powodu możliwości wydłużenia odstępu QT, należy u pacjenta kontrolować zapis EKG. Można zastosować leki zobojętniające kwas żołądkowy, aby chronić błonę śluzową żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, nie jest skuteczna w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu.
Nie ma specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony, kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów i jest 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 (PK/PD)

Stopień działania bakteriobójczego lewofloksacyny zależy od stosunku maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą (AUC, *ang. area under the curve)* do minimalnego stężenia hamującego (MIC, *ang. minimal inhibitory concentration*).

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 oporne 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 (*ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów) wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC (ml/L).

Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości MIC dla lewofloksacyny, (wersja 10.0, 01.01.2020)

Patogen	**Wrażliwy**	**Oporny**
Enterobacterales	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
Pseudomonas spp.	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
Acinetobacter spp.	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
Staphylococcus aureus gronkowce koagulazo-ujemnie	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
Enterococcus spp.[1]	≤4 mg/L	>4 mg/L
Streptococcus pneumoniae	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
Streptococcus grup A, B, C i G	≤0,001mg/L	>2 mg/L
Haemophilus influenzae	≤0,06 mg/L	>0,06 mg/L
Moraxella catarrhalis	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
Helicobacter pylori	≤1 mg/L	>1 mg/L
Aerococcus sanguinicola i *urinae*[2]	≤2 mg/L	>2 mg/L
Aeromonas spp.	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
wartości graniczne farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (nie związane z konkretnym gatunkiem)	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
[1] tylko niepowikłane zakażenia dróg moczowych [2] 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 leczniczego w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń jest wątpliwe, należy zasięgnąć porady eksperta.

Szczepy zwykle wrażliwe

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus wrażliwy na metycylinę

Staphylococcus saprophyticus
Paciorkowce grupy C i G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bakterie tlenowe 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

Szczepy, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus oporny na metycylinę[#]
Staphylococcus spp. koagulazo-ujemny

Bakterie tlenowe 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

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę prawdopodobnie jest także oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym lewofloksacyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1-2 godzin. 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
Lewofloksacyna wiąże się z białkami surowicy w około 30-40%.

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 stanowią <5% dawki i są wydalane z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega chiralnej inwersji.

Eliminacja
Po podaniu doustnym lub dożylnym lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ($t_{½}$: 6–8 h). Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki).

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 doustnie i dożylnie, co świadczy o tym, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość
Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w przedziale od 50 mg 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 poniższej tabeli.

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

Różnice w zależności od płci
Odrębna analiza farmakokinetyki lewofloksacyny u mężczyzn i kobiet wykazała małe lub minimalne różnice. Nie ma dowodów, że różnice te są istotne klinicznie.

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
Sodu stearylofumaran
Krospowidon typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (98% celulozy mikrokrystalicznej i 2% krzemionki koloidalnej bezwodnej)

Otoczka tabletki
Opadry II Pink 31K34554
- laktoza jednowodna
- hypromeloza 15 cP
- tytanu dwutlenek (E 171)
- triacetyna
- żelaza tlenek czerwony (E 172)
- żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC zawierające 1, 3, 5, 7, 10, 14, 50 lub 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.
Pojemniki HDPE z zamknięciem LDPE zawierające 50 lub 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Xyvelam, 250 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 18134
Xyvelam, 500 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 18135

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 maja 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.01.2025