CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xyvelam, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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 połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xyvelam, tabletki, jest wskazany u dorosłych w leczeniu niżej wymienionych zakażeń o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę.

- Ostre zapalenie zatok [odpowiednio zdiagnozowane, zgodnie z krajowymi i(lub) lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i jeśli uzna się za niewłaściwe zastosowanie produktu przeciwbakteryjnego, który jest zwykle zalecany w leczeniu początkowym tego zakażenia lub jeśli leczenie to okazało się nieskuteczne].

- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli [odpowiednio zdiagnozowane, zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i jeśli uzna się za niewłaściwe zastosowanie produktu przeciwbakteryjnego, który jest zwykle zalecany w leczeniu początkowym tego zakażenia lub jeśli leczenie to okazało się nieskuteczne].
- Pozaszpitalne zapalenie płuc (jeśli uzna się za niewłaściwe zastosowanie produktu przeciwbakteryjnego, który jest zwykle zalecany w leczeniu początkowym tego zakażenia).

- Niepowikłane zakażenia dróg moczowych.

- Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek.

- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Przed zastosowaniem produktu leczniczego należy wziąć pod uwagę krajowe i (lub) lokalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych i zwrócić szczególną uwagę na dostępne informacje o oporności na lewofloksacynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Xyvelam w tabletkach podaje się jeden lub dwa razy dziennie.
Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia i wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Czas trwania leczenia
Czas trwania leczenia różni się w zależności od przebiegu choroby (patrz tabela poniżej). Podobnie jak w przypadku innych kuracji antybiotykami, podawanie produktu Xyvelam tabletki należy kontynuować przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu gorączki lub po udowodnieniu likwidacji drobnoustroju.

Sposób podawania
Tabletki Xyvelam należy połykać bez rozgryzania i z wystarczającą ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż rowka dzielącego, w celu ułatwienia połknięcia. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłków lub między posiłkami. Tabletki Xyvelam należy zażywać co najmniej 2 godziny przed przyjęciem soli żelaza, leków zobojętniających sok żołądkowy lub sukralfatu lub 2 godziny po ich zastosowaniu, ponieważ leki te mogą zmniejszać wchłanianie (patrz punkt 4.5).

Poniżej zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania produktu 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**
Ostre zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10 do 14 dni
Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	250 do 500 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 14 dni
Niepowikłane zakażenia układu moczowego	250 mg raz na dobę	3 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek	250 mg raz na dobę	7 do 10 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Zakażenia skóry i tkanek miękkich	250 mg raz na dobę lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę	7 do 14 dni

Dawkowanie u pacjentów 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**
	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 ambulatoryjnej ciągłej dializie otrzewnowej (CAPD) nie jest konieczne podanie dodatkowej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
W czasie badań klinicznych nie obserwowano pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże korekta dawki nie wydaje się konieczna, ponieważ lewofloksacyna nie jest w istotnym stopniu metabolizowana w wątrobie i jest głównie wydalana przez nerki.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna korekta dawki z przyczyn innych niż zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lewofloksacynę lub inne chinolony lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Padaczka.
- Zapalenie ścięgien związane ze stosowaniem fluorochinolonów w przeszłości.
- Stosowanie u dzieci i młodzieży przed zakończeniem okresu wzrostu.
- Ciąża.
- Okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Xyvelam nie zawsze jest optymalne w leczeniu pneumokokowego zapalenia płuc, zwłaszcza w cięższych przypadkach.

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

Metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aeurus* (MRSA)
Lewofloksacyna nie jest skuteczna w zakażeniach spowodowanych przez MRSA (patrz punkt 5.1). Jeśli podejrzewa się, że zakażenie jest wywołane przez MRSA, lewofloksacynę należy podawać jednocześnie z lekiem zatwierdzonym w leczeniu zakażeń MRSA.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna
Rzadko może wystąpić zapalenie ścięgien. Najczęściej obejmuje ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Ryzyko zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna zwiększa się u osób w podeszłym wieku i u pacjentów stosujących kortykosteroidy. Należy ściśle kontrolować pacjentów, którym przepisano lewofloksacynę. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgien, powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeżeli podejrzewa się zapalenie ścięgna, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i koniecznie rozpocząć odpowiednie leczenie tego ścięgna (np. unieruchomienie kończyny).

Choroba związana z *Clostridium difficile*
Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, utrzymująca się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu stosowania lewofloksacyny, może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile,* a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Jeśli podejrzewa się u pacjenta rzekomobłoniaste zapalenie jelit, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłoczne

zastosować leczenie objawowe oraz specyficzne (np. doustne podanie wankomycyny). W tej sytuacji klinicznej przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem drgawek
Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie i, tak jak inne chinolony, należy ją stosować z zachowaniem wszelkich środków ostrożności u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem drgawek, na przykład ze wcześniejszymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, jednocześnie leczonych fenbufenem lub podobnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lub produktami obniżającymi próg drgawkowy, takimi jak teofilina (patrz punkt 4.5). Jeśli wystąpią drgawki padaczkowe, leczenie lewofloksacyną należy przerwać.

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 przeciwbakteryjnymi pochodnymi chinolonu, dlatego lewofloksacynę należy stosować ostrożnie.

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, potencjalnie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (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.

Hipoglikemia
Tak jak w przypadku wszystkich chinolonów, donoszono o hipoglikemii, zwykle u pacjentów jednocześnie leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. glibenklamid) lub insuliną.
U pacjentów z cukrzycą zaleca się uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło
Chociaż nadwrażliwość na światło występuje bardzo rzadko w trakcie stosowania lewofloksacyny, zaleca się, aby pacjenci unikali zbędnego narażania się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solarium), aby zapobiec wystąpieniu nadwrażliwości.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K
U pacjentów leczonych lewofloksacyną oraz antagonistami witaminy K (np. warfaryna) może wydłużyć się czas protrombinowy (PT/INR) i (lub) mogą nasilić sie 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, należy niezwłocznie przerwać stosowanie lewofloksacyny i zastosować odpowiednie postępowanie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Zaburzenia serca
Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów ze stwierdzonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT, takimi jak:
- wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT,

- jednoczesne stosowanie leków i, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwarytmiczne należące do grupy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne),
- zaburzenie równowagi elektrolitowej (np. hipokaliemia, hipomagnezemia),
- podeszły wiek,
- choroby sercowo-naczyniowe (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

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

Neuropatia obwodowa
U pacjentów otrzymujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, obserwowano neuropatię obwodową czuciową i sensoryczno-motoryczną, która może na początku przebiegać gwałtownie. Jeżeli u pacjenta występują objawy neuropatii, leczenie lewofloksacyną należy przerwać w celu uniknięcia wystąpienia stanu nieodwracalnego.

Opioidy
U pacjentów leczonych lewofloksacyną wyniki oznaczenia opioidów w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Może być konieczne potwierdzenie dodatniego wyniku testu na opioidy za pomocą bardziej specyficznej metody.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Przypadki martwicy wątroby, aż do zagrażającej życiu 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, jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Produkt leczniczy Xyvelam zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

Sole żelaza, leki zobojętniające zawierające sole magnezu lub glinu
Wchłanianie lewofloksacyny jest znacząco zmniejszone podczas jednoczesnego podawania produktu Xyvelam w postaci tabletek z solami żelaza lub produktami zobojętniającymi zawierającymi sole magnezu lub glinu. Zaleca się, aby produkty zawierające dwu- i trójwartościowe kationy, takie jak sole żelaza, lub produkty zobojętniające zawierające sole magnezu lub glinu, przyjmować 2 godziny przed przyjęciem produktu Xyvelam lub 2 godziny po jego zastosowaniu (patrz punkt 4.2). Nie stwierdzono interakcji z węglanem wapnia.

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

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% wyższe, 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
Przeprowadzono kliniczne badania farmakologiczne, aby ustalić możliwe interakcje farmakokinetyczne lewofloksacyny z powszechnie przepisywanymi lekami. Jednoczesne stosowanie lewofloksacyny z takimi produktami, jak węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna, nie wpływało na farmakokinetykę lewofloksacyny w stopniu istotnym klinicznie.

Wpływ lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna
Okres półtrwania cyklosporyny zwiększał się o 33% podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny.

Antagoniści witaminy K
Zgłaszano wydłużenie się czasu protrombinowego (PT/INR) i (lub) występowanie krwawień, które mogą mieć ciężki przebieg, u pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryna). 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, i o których wiadomo, że wydłużają QT (np. leki przeciwarytmiczne należące do grup IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT).

Doustne środki antykoncepcyjne
Niektóre antybiotyki mogą w rzadkich przypadkach zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez zaburzanie hydrolizy sprzężonych steroidów przez bakterie w jelitach, a następnie wchłanianie zwrotne niesprzężonych steroidów. Stężenie aktywnych steroidów w osoczu krwi może być przez to zmniejszone.

Inne rodzaje interakcji

Posiłki
Nie występuje istotna klinicznie interakcja z pokarmem. Produkt Xyvelam w postaci tabletek może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały występowania specjalnego wpływu. Jednakże wobec braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz z powodu wykazanego doświadczalnie ryzyka uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek wzrostowych rozwijającego się organizmu, nie należy stosować produktu Xyvelam u ciężarnych kobiet (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz z powodu wykazanego doświadczalnie ryzyka uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek wzrostowych rozwijającego się organizmu, nie należy stosować produktu Xyvelam u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3 i 5.3).

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

Produkt leczniczy Xyvelam ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego, 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 5000 pacjentów i na obszernych doświadczeniach po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

Następujące działania niepożądane zostały opisane zgodnie z układem narządów i organów.

Częstość występowania została określona następująco:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 to <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 to <1/100)
rzadko (≥1/10 000 to <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 malejącej ciężkości.

<u>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</u>
Niezbyt często: zakażenia grzybicze i namnażanie się innych opornych drobnoustrojów.

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>
Niezbyt często: leukopenia, eozynofilia.
Rzadko: trombocytopenia, neutropenia.
Bardzo rzadko: agranulocytoza.
Częstość nieznana: pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna.

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4). Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne mogą czasami wystąpić już po podaniu pierwszej dawki leku.
Częstość nieznana: nadwrażliwość (patrz punkt 4.4).

<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>
Niezbyt często: brak łaknienia.
Bardzo rzadko: hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4).

<u>Zaburzenia psychiczne</u>
Niezbyt często: bezsenność, nerwowość.
Rzadko: choroby psychiczne, depresja, stany zmieszania, pobudzenie, niepokój.
Bardzo rzadko: reakcje psychotyczne z zachowaniami stanowiącymi zagrożenie dla pacjenta, w tym myśli samobójcze lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4), omamy.

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, senność.
Rzadko: drgawki, drżenia, parestezje.
Bardzo rzadko: obwodowa neuropatia czuciowa i czuciowo-ruchowa, zaburzenia smaku i utrata smaku, zaburzenia węchu, w tym brak powonienia.

Zaburzenia oka
Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego.
Bardzo rzadko: zaburzenia słyszenia.
Częstość nieznana: szumy uszne.

Zaburzenia serca
Rzadko: tachykardia.
Częstość nieznana: komorowe zaburzenia rytmu serca i torsades de pointes (przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Zaburzenia naczyniowe
Rzadko: niedociśnienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko: skurcz oskrzeli, duszność.
Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: biegunka, nudności.
Niezbyt często: wymioty, ból brzucha, niestrawność, gazy, zaparcie.
Rzadko: krwawa biegunka, co bardzo rzadko może świadczyć o zapaleniu jelit, w tym o wystąpieniu rzekomobłoniastego zapalenia jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. AlAT, AspAT).
Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny.
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby.
Częstość nieznana: żółtaczkę i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkiej niewydolności wątroby, obserwowano po zastosowaniu lewofloksacyny, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: świąd, wysypka.
Rzadko: pokrzywka.
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło.
Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozpływna naskórka (zespół Lyella), ciężka reakcja skórna przebiegająca z wykwitami pęcherzowymi (zespół Stevensa-Johnsona), rumień wielopostaciowy, nadmierna potliwość.
Reakcje dotyczące błon śluzowych mogą czasami wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Rzadko: choroby ścięgien (patrz punkt 4.4), w tym zapalenia ścięgna (np. ścięgna Achillesa), ból stawów, ból mięśni.

Bardzo rzadko: zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4). To działanie niepożądane może wystąpić w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia i może być obustronne (patrz punkt 4.4). Osłabienie mięśni, które może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z miastenią.
Częstość nieznana: rabdomioliza.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek (np. w przebiegu śródmiąższowego zapalenia nerek).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: osłabienie.
Bardzo rzadko: gorączka.
Częstość nieznana: ból (w tym ból pleców, klatki piersiowej i kończyn).

Inne działania niepożądane, które były związane z podawaniem fluorochinolonów obejmują:
- objawy pozapiramidowe i inne zaburzenia koordynacji mięśniowej,
- zapalenie naczyń na tle nadwrażliwości,
- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

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.
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 istnieje specyficzna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania. 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 powierzchni pod krzywą (AUC) i minimalnego stężenia hamującego (MIC).

Mechanizm oporności
Główny mechanizm oporności jest spowodowany mutacją genu *gyr-A*. W badaniach *in vitro* występuje oporność krzyżowa pomiędzy lewofloksacyną i innymi fluorochinolonami. W związku z mechanizmem

działania zwykle nie występuje oporność krzyżowej pomiędzy lewofloksacyną i innymi grupami leków przeciwbakteryjnych.

Stężenia graniczne

EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów) rekomenduje następujące stężenia graniczne hamujące rozwój drobnoustrojów (mg/l), umożliwiające różnicowanie pomiędzy organizmami wrażliwymi i średnio wrażliwymi oraz organizmami średnio wrażliwymi i opornymi.

Kliniczne wartości MIC dla lewofloksacyny, wg EUCAST (07.04.2009)

Patogen	Wrażliwy	Oporny
Enterobacteriacae	≤1 mg/l	>2 mg/l
Pseudomonas spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Acinetobacter spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Staphylococcus spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
S. pneumoniae[1]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
H. influenzae *M. catarrhalis*[2]	≤1 mg/l	>1 mg/l
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkami[3]	≤1 mg/l	>2 mg/l

1 Stężenie graniczne rozdzielające drobnoustroje wrażliwe i średnio wrażliwe było zwiększone z 1 do 2 w celu uniknięcia podziału wartości MIC szczepów dzikich. Stężenie graniczne odnosi się do leczenia dużymi dawkami.

2 Szczepy z wartościami MIC powyżej stężenia granicznego rozdzielającego drobnoustroje wrażliwe i średnio wrażliwe występują bardzo rzadko i jeszcze ich nie odnotowano. Identyfikację i testy wrażliwości każdego tak wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wynik się potwierdzi, wyodrębniony szczep należy wysłać do laboratorium referencyjnego.

3 Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkami ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu MIC dla określonych gatunków. Wartości te można zastosować tylko dla gatunków, dla których nie ustalono stężenia granicznego charakterystycznego dla szczepu i nie należy ich odnosić do gatunków, dla których testy wrażliwości nie są zalecane lub są niewystarczające dowody, potwierdzające skuteczność działania na dany szczep (*Enterococcus, Neisseria*, beztlenowe bakterie Gram-ujemne).

CLSI (ang. Clinical and Laboratory Standards Institute, poprzednio NCCLS) rekomenduje następujące stężenia graniczne hamujące rozwój drobnoustrojów (MIC), umożliwiające różnicowanie pomiędzy organizmami wrażliwymi i średnio wrażliwymi oraz organizmami średnio wrażliwymi i opornymi, są przedstawione w poniższej tabeli dla badania MIC (µg/ml) lub metodą krążkowo-dyfuzyjną (średnica strefy [mm] przy użyciu krążka nasyconego 5 µg lewofloksacyny).

Zalecane przez CLSI wartości graniczne MIC lewofloksacyny oznaczane metodą krążkowo-dyfuzyjną (M100-S17, 2007)

Patogen	Wrażliwy	Oporny
Enterobacteriacae	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
Nie *Enterobacteriacae*	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
Acinetobacter spp.	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
Stenotrophomonas maltophilia	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm

Patogen	Wrażliwy	Oporny
Staphylococcus spp.	≤1 µg/ml ≥19 mm	≥4 µg/ml ≤15 mm
Enterococcus spp.	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
H. influenzae *M. catarrhalis* [1]	≤2 µg/ml ≥17 mm	
Streptococcus pneumoniae	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
Streptococcus beta-hemolizujące	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm

[1] Brak lub rzadkie występowanie opornych gatunków wyklucza definiowanie danego wyniku inaczej niż „wrażliwy". Jeśli wyniki świadczą, że dany gatunek jest „niewrażliwy", identyfikację i wyniki badań wrażliwości należy potwierdzić w laboratorium stosującym metodę krążkowo-dyfuzyjną zalecaną przez CLSI.

Zakres działania przeciwbakteryjnego
Występowanie oporności może różnić się pod względem geograficznym oraz zmieniać się w czasie, tak więc konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w niektórych rodzajach zakażeń może budzić wątpliwość.

Szczepy zwykle wrażliwe

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
*Staphylococcus aureus** wrażliwy na metycylinę
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus spp., grupy C i G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**

Bakterie tlenowe Gram-ujemne
Burkholderia cepacia[$]
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Moraxella catarrhalis**
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bakterie beztlenowe
Peptostreptococcus

Inne
*Chlamydia pneumoniae**
Chlamydia 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 coagulase spp.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne
*Acinetobacter baumannii**
*Citrobacter freundii **
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
*Morganella morganii**
*Proteus mirabilis**
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa**
*Serratia marcescens**

Bakterie beztlenowe
Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus$
Bacteroides thetaiotamicron$
Bacteroides vulgatus$
Clostridium difficile$

* Skuteczność kliniczną wykazano dla szczepów wrażliwych w zatwierdzonych wskazaniach.
$ Naturalna średnia wrażliwość.

Inne informacje

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym lewofloksacyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 godziny. Całkowita biodostępność wynosi około 100%.
Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Dystrybucja
Lewofloksacyna wiąże się z białkami surowicy w około 30–40%. Podczas wielokrotnego podawania dawki 500 mg raz na dobę wykazano nieistotną kumulację. W trakcie stosowania dawki 500 mg dwa razy na dobę występuje niewielka, ale przewidywalna kumulacja. Stan stacjonarny ustala się w ciągu 3 dni.

Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

Przenikanie do błony śluzowej oskrzeli, płynu pokrywającego oskrzela (ELF)

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w błonie śluzowej oskrzeli i płynie pokrywającym oskrzela po podaniu doustnym dawki 500 mg wynosiło odpowiednio 8,3 µg/g i 10,8 µg/ml. Stężenia te osiągane były w ciągu około 1 godziny po podaniu.

Przenikanie do miąższu płuc
Maksymalne stężenie lewofloksacyny w miąższu płuc po podaniu doustnym dawki 500 mg wynosiło około 11,3 µg/g i osiągane było w ciągu 4 do 6 godzin po podaniu. Stężenia w płucach znacząco przewyższały stężenia osiągane w osoczu.

Przenikanie do płynu wewnątrz pęcherzyków płucnych
Maksymalne stężenie lewofloksacyny w płynie wewnątrz pęcherzyków płucnych osiągane jest w trzeciej dobie leczenia, po 2–4 godzinach po podaniu leku i wynosi 4,0 i 6,7 µg/ml po dawce 500 mg podanej odpowiednio raz lub dwa razy na dobę.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego
Lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Przenikanie do miąższu gruczołu krokowego
Po doustnym podawaniu 500 mg lewofloksacyny raz na dobę przez 3 dniu, średnie stężenie w miąższu gruczołu krokowego wynosiło 8,7 µg/g, 8,2 µg/g i 2,0 µg/g odpowiednio po 2, 6 i 24 godzinach; średni stosunek stężenia w gruczole krokowym do stężenia w osoczu wynosił 1,84.

Stężenie w moczu
Średnie stężenie w moczu po 8–12 h po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg, 300 mg lub 500 mg lewofloksacyny wynosiło odpowiednio 44 mg/l, 91 mg/l i 200 mg/l.

Metabolizm
Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, metabolitami są demetylolewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity stanowią <5% dawki wydalanej 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). Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny podanej doustnie i drogą dożylną, co świadczy o tym, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

Liniowość
Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w przedziale od 50 mg do 600 mg.

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:

Cl_{CR} [ml/min]	<20	20–40	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 kinetyce 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

Toksyczność ostra
Średnia dawka śmiertelna (LD_{50}) dla myszy i szczurów po doustnym podaniu lewofloksacyny zawierała się w granicach 1500–2000 mg/ kg mc.
U małp podanie doustne lewofloksacyny w dawce 500 mg/kg mc. nie wywoływało znaczących działań oprócz wymiotów.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
Na szczurach i małpach przeprowadzono badania trwające miesiąc i 6 miesięcy. Stosowane dawki wynosiły: u szczurów - 50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 20, 80 i 320 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy oraz u małp - 10, 30 i 100 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 10, 25 i 62,5 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy. Objawy niepożądane występujące w wyniku podawania produktu były u szczurów nieznaczne, niewielkie objawy obserwowano po zastosowaniu dawki 200 mg/kg mc./dobę - było to zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i niewielkie odchylenia w wynikach badań hematologicznych i biochemicznych. Na podstawie tych badań ustalono największą dawkę niepowodującą działań niepożądanych (NOEL, ang. No Observed Adverse Effect Level): po 1 miesiącu stosowania - na poziomie 200 mg/kg mc./dobę, a po 6 miesiącach stosowania - na poziomie 20 mg/kg mc./dobę.
Toksyczność u małp podczas doustnego podawania produktu była minimalna. Po podaniu dawki 100 mg/ kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy ciała, ślinienie, biegunkę i zmniejszenie pH moczu u niektórych zwierząt. W badaniach trwających 6 miesięcy nie obserwowano działań toksycznych. Największą dawkę niepowodującą działań niepożądanych ustalono na poziomie 30 mg/kg mc./dobę i 62,5 mg/kg mc./dobę, odpowiednio po miesiącu i po 6 miesiącach stosowania.
Największą dawkę nie powodującą działań niepożądanych ustalono na poziomie 20 mg/kg mc./dobę i 62,5 mg/kg mc./dobę, odpowiednio u szczurów i u małp.

Toksyczny wpływ na rozrodczość
Lewofloksacyna nie osłabia płodności ani zdolności reprodukcyjnej szczurów podczas podawania dawek do 360 mg/kg mc./dobę doustnie lub 100 mg/kg mc./dobę dożylnie.
Nie stwierdzono teratogennego działania lewofloksacyny podawanej szczurom doustnie do 810 mg/kg mc./dobę lub dożylnie w dawkach 160 mg/kg mc./dobę. Nie obserwowano działania teratogennego u królików podczas zwiększania dawek do 50 mg/kg mc./dobę doustnie lub 24 mg/kg mc./dobę dożylnie. Lewofloksacyna nie wpływała na płodność. Jedynym działaniem było spowolnienie dojrzewania płodu, będące wynikiem toksycznego wpływu na organizm matki.

Genotoksyczność
Lewofloksacyna w stężeniach powyżej 100 µg/ml nie indukuje mutacji genowych w komórkach bakterii czy komórkach ssaków, ale indukuje aberracje chromosomalne *in vitro* w hodowli komórek płucnych chomika chińskiego, bez aktywacji metabolizmu komórki. Testy *in vivo* (test mikrojąderkowy, wymiany siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego" DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

Działanie fototoksyczne
Badania u myszy, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazuje w testach fotomutagenności żadnego działania genotoksycznego, a badania fotokarcinogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Działanie karcinogenne
W dwuletnich badaniach na szczurach, podczas podawania leku w pożywieniu w dawkach 0, 10, 30 i 100 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono działania karcinogennego.

Toksyczny wpływ na stawy
Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wpływa na chrząstki stawowe u szczurów i psów (odwarstwianie i tworzenie jam). Działanie to było bardziej nasilone 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 (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

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań
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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211

8054 Graz
Austria

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

18134

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

20-04-2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28-09-2011