

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTILMASI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLENMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ ADVERS REAKSİYONLAR

- NEVOTEK® de dâhil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
 - Tendinit ve tendon yırtılması
 - Periferal nöropati
 - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin görüldüğü hastalarda NEVOTEK® kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- NEVOTEK® de dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda NEVOTEK® kullanımından kaçınılmalıdır.
- NEVOTEK®'in de dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
 - Akut bakteriyel sinüzit
 - Komplike olmayan üriner enfeksiyon
 - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEVOTEK® 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levofloksasin.....500 mg levofloksasin (512,46 mg levofloksasin hemihidrata eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık yavru ağzı renkli, oblong, bir yüzü çentikli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Akut bakteriyel sinüzit ve kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak üriner enfeksiyonlarda antibiyogramla duyarlılık kanıtlanması gerekmektedir.

NEVOTEK® 500 mg film kaplı tablet levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Bronşit dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi
- Toplumda edinilmiş pnömoni
- Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Yukarıda bahsedilen enfeksiyonlar için NEVOTEK® 500 mg film kaplı tablet, yalnızca bu enfeksiyonların ilk tedavisi için önerilen antibakteriyel maddelerin kullanılması uygun olmadığı zaman kullanılmalıdır.

- Kronik bakteriyel prostatit
- Akut pyelonefrit
- Şarbon inhalasyonu: maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi (Bkz. Bölüm 4.4)

İntravenöz levofloksasin ile ilk tedavi sırasında düzelme göstermiş olan hastalarda NEVOTEK® 500 mg film kaplı tablet de terapi sürecini tamamlamak için kullanılabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda, resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

NEVOTEK® 500 mg film kaplı tablet günde bir veya iki kez uygulanır.

Dozaj, enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına bağlıdır.

İntravenöz levofloksasin ile ilk tedavi sırasında düzelme göstermiş olan hastalarda NEVOTEK® 500 mg film kaplı tablet de terapi sürecini tamamlamak için kullanılabilir; Parenteral ve oral şekillerin biyoeşdeğerliği göz önüne alındığında, aynı dozaj kullanılabilir.

Pozoloji:

NEVOTEK®'in aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klerensi > 50 ml/dakika) olan hastalarda dozaj

Endikasyon	Günlük dozaj	Tedavi süresi
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 500 mg	10-14 gün
Bronşit dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz 500 mg	7-14 gün
Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek veya iki doz 500 mg	7-10 gün
Kronik bakteriyel prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Akut pyelonefrit	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	60 gün

Uygulama şekli:

NEVOTEK® ezilmeden, yeterli miktarda sıvıyla yutulmalıdır. Dozaja uyulmak için çentik çizgisinden bölünebilir. Film kaplı tabletler yemeklerle beraber veya yemek arasında alınabilir. Emiliminde azalma olabileceğinden, NEVOTEK® demir tuzları, çinko tuzları, magnezyum ya da alüminyum içeren antasidler ya da didanozin (yalnızca magnezyum ya da alüminyum içeren tampon maddelere sahip didanozin formülasyonları) ve sukralfatın uygulamasından en az iki saat önce veya sonra alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde kullanılır:

Kreatinin klerensi < 50 ml/dakika) olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre)

	500 mg/24 saat	500 mg/12 saat
Kreatinin klirensi	ilk doz 500 mg	ilk doz 500 mg
50-20 ml/dakika	sonra: 250 mg/24 saat	sonra: 250 mg/12saat
19-10 ml/dakika	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/12 saat
<10 ml/dakika	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/24 saat

(hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte)*

**Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulator peritoneal diyalizde ek bir doza gerek yoktur.*

Karaciğer yetmezliği:

Levofloksasin karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilmediği ve esas olarak böbrekler yoluyla vücuttan atıldığı için karaciğer yetmezliğinde dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

NEVOTEK® çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları değerlendirilerek uygulanan doz dışında, ayarlama yapılmasına gerek bulunmamaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda NEVOTEK® (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya bölüm 6.1’de verilen NEVOTEK®’in bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya diğer kinolonlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Florokinolon kullanımına bağlı gelişen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalar
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenler
- Hamilelik sırasında
- Emziren kadınlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kinolon veya florokinolon içeren ürünler kullanırken geçmişte ciddi advers reaksiyonlar yaşayan hastalarda levofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların levofloksasin ile tedavisi ancak alternatif tedavi seçeneklerinin yokluğunda ve dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesinden sonra başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Direnç riski:

Metisiline dirençli *S. aureus*’un, levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlara korezistans gösterme olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle, organizmanın levofloksasine duyarlılığı laboratuvar testleriyle doğrulanmadığı sürece (ve MDSA enfeksiyonlarının tedavisi için genel olarak önerilen antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı

düşünüldüğünde), bilinen veya şüphe edilen MDSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

Levofloksasin akut bakteriyal sinüzitin ve kronik bronşitin akut alevlenmesinin tedavisinde, bu hastalıklar için yeterli tanı konulması durumunda kullanılabilir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında en yaygın patojen olan *E.coli*'nin, florokinolonlara karşı direnci Avrupa Birliği içerisinde değişkenlik göstermektedir. *E.coli*'nin florokinolonlara karşı direncinin bölgesel prevelansı dikkate alarak reçete edilmelidir.

Şarbon inhalasyonu

İnsanlarda kullanım, in vitro *Bacillus anthracis* duyarlılığı verilerine ve sınırlı insan verileriyle birlikte hayvanlardaki deneysel verilere dayanmaktadır. Tedaviyi uygulayan doktor, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası uzlaşa belgelerine başvurmalıdır.

Uzun süreli, sakatlığa sebep olan ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan ciddi advers ilaç reaksiyonları

Kinolon ve florokinolon alan hastalarda, yaşlarına ve mevcut risk faktörlerine bakılmaksızın, farklı, bazen çoklu vücut sistemlerini (kas-iskelet sistemi, sinir, psikiyatrik ve duyular) etkileyen uzamış (aylar veya yıllar süren), sakatlığa sebep olan ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan ciddi ilaç reaksiyonları vakaları bildirilmiştir. Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk belirti veya semptomları ortaya çıktığında levofloksasin derhal kesilmeli ve hastalara reçete yazan doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir

Tendinit ve tendon rüptürü

Kinolon ve florokinolonlar ile tedavinin başlangıcından sonraki 48 saat içinde, özellikle Aşil tendonunda (sadece onunla sınırlı olmamak kaydıyla), bazen bilateral tendinit ya da tendon rüptürü oluşabilir. Bu durumun tedavi kesilmesinden birkaç ay sonra bile meydana geldiği bildirilmiştir. Yaşlı, böbrek yetmezliği olan, solid organ nakli olan hastalarda, 1.000 mg/gün dozunda levofloksasin kullananlarda eş zamanda kortikosteroid tedavisi alan hastalarda tendinit ve tendon rüptürü riski artmaktadır.

Tendinitin ilk belirtisinde (örn. ağrılı şişlik, enflamasyon) levofloksasin tedavisi kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Etkilenen uzuv(lar) uygun şekilde (örn. immobilizasyon) tedavi edilmelidir. Tendinopati belirtileri ortaya çıkması durumunda kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

Clostridium difficile ile ilişkili hastalık

İshal, özellikle levofloksasin tedavisi sırasında veya sonrasında (tedaviden birkaç hafta sonrası dahil olmak üzere) şiddetli, kalıcı ve/veya kanlı olması durumunda, *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın (CDAD) belirtisi olabilir. Bu hastalığın şiddeti, hafif seviyeden hayatı tehdit edici boyuta kadar değişebilir ve en şiddetlisi psödomembranöz kolittir (Bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, levofloksasin ile tedavi sırasında veya sonrasında ciddi ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Eğer CDAD şüphesi varsa veya doğrulanırsa, levofloksasin tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu klinik durumda, anti-peristaltik tıbbi ürünler kontrendikedir.

Tendinit ve tendon rüptürü, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar

NEVOTEK® dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (Bkz. Bölüm 4.8)

Bu reaksiyonlar, NEVOTEK®'e başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda NEVOTEK® derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda NEVOTEK® dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Nöbete eğilimli hastalar

Kinolonlar nöbet eşiğini düşürebilir ve nöbetleri tetikleyebilir. NEVOTEK®, epilepsisi hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) ve diğer kinolonlarda olduğu gibi, nöbete yatkın olan veya teofilin gibi serebral nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Konvülsiyon tipi nöbet oluşması durumunda levofloksasin tedavisinin kesilmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.8).

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinde latent veya aktüel defekt bulunan hastalar kinolon grubu antibakteriyellerle tedavi edildiğinde hemolitik reaksiyonlara eğilimli olabilir. Bu nedenle bu hastalarda levofloksasin kullanılması gerekiyorsa, potansiyel hemoliz gelişimi izlenmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda NEVOTEK® dozunun ayarlanması gerekir (Bkz. Bölüm 4.2).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Levofloksasin, nadir olarak ilk dozdan sonra, öldürücü potansiyeli olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (örn. anjiyoödem, anafilaktik şoka kadar) neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar derhal tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktorlarına veya acil servis hekimine başvurmalıdır.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar

Levofloksasin ile (TEN) toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens Johnson sendromu (SJS) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil, yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Reçete yazımı sırasında hastalara şiddetli cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, levofloksasin derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Levofloksasin kullanımı ile hastada SJS, TEN veya DRESS gibi ciddi bir reaksiyon geliştirse, bu hastada levofloksasin tedavisine hiçbir zaman yeniden başlanmamalıdır.

Disglisemi

Tüm kinolonlarla olduğu gibi, yaşlılarda daha sık olmak üzere genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile eşzamanlı tedavi gören diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemiye içeren kan glukoz düzeyi bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir. Hipoglisemik koma olguları bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Kan glukoz bozukluğu görülen hastalarda levofloksasin tedavisi derhal sonlandırılmalı ve florokinolon dışı alternatif antibakteriyel tedavi uygulanmalıdır.

Fotosensitizasyonun önlenmesi

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon vakaları bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8). Fotosensitizasyonun önlenmesi için hastaların tedavi süresince ve tedavinin kesilmesini takip eden 48 saat boyunca gereksiz kuvvetli güneş ışığına veya yapay UV ışınlarına (örn. güneş ışığı lambası, solaryum) maruz kalmamaları önerilir.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar

Levofloksasin ile birlikte bir K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda pıhtılaşma testlerinde (PT/INR) olası artış ve/veya kanama nedeniyle, bu ilaçların birlikte kullanılması durumunda pıhtılaşma testleri izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Psikotik reaksiyonlar

Levofloksasin dahil, kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Çok nadir olgularda, bazen sadece tek bir levofloksasin dozunu takiben intihar düşüncelerine kapılma ve kendini tehlikeye atan davranışlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8). Hastada bu gibi reaksiyonların gelişmesi durumunda, bu reaksiyonların ilk belirtileri veya semptomları ortaya çıktığında levofloksasin tedavisi derhal kesilmeli ve hastalara doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir. Alternatif florokinolon olmayan antibakteriyel tedavi düşünölmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik bozukluğu olan veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda levofloksasin kullanılması gerekiyorsa, dikkatli olunmalıdır.

QT aralığında uzama

Levofloksasin de dâhil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, aşağıdaki gibi QT aralığının uzaması açısından bilinen risk faktörleri varsa dikkatli olunması gerekir:

- Doğuştan uzun QT sendromu
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların eř zamanlı kullanımı (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler ve antipsikotikler)
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizlięi (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Kardiyak hastalık (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- İleri yaştaki hastalar ve kadınlar QTc aralığını uzatan ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle, bu hasta grubunda levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, Geriyatrik popölasyonda 4.5, 4.8 ve 4.9).

Periferel nöropati

Kinolon ve florokinolon kullanan hastalarda, parestezi, hipoestezi, dizestezi veya güçsüzlük ile sonuçlanan duyuusal veya sensorimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Levofloksasin tedavisi gören hastalara, potansiyel olarak geri dönüşü olmayan bir durumun gelişmesini

önlemek için ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma veya güçsüzlük gibi nöropati semptomları gelişirse tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bilgilendirmeleri tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hepatobiliyer bozukluklar:

Levofloksasin ile sepsis gibi özellikle altta yatan ciddi hastalıkları bulunan kişilerde, karaciğer nekrozundan yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen olgular rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). İştahsızlık, sarılık, koyu renkte idrar, kaşıntı veya karında hassasiyet gibi karaciğer hastalığıyla ilgili semptom ve işaretler gelişirse, hastaya tedaviyi durdurması ve derhal doktoruyla temas kurması tavsiye edilmelidir.

Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi

Levofloksasinin de dahil olduğu florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Myastenia gravisli hastalarda, florokinolon kullanımı ile solunum desteği gereksinimi ve ölümü de kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar ilişkilendirilmiştir. Bilinen bir myastenia gravis öyküsü bulunan hastalarda levofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır.

Görme bozuklukları

Görme bozukluğu ya da gözlerde herhangi bir etki ortaya çıktığında hemen göz doktoru tarafından muayene yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.7 ve 4.8).

Süperenfeksiyon:

Levofloksasinin özellikle uzun süreli kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına sebep olabilir. Eğer tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşursa uygun önlemler alınmalıdır.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Levofloksasin ile tedavi edilen hastalarda idrarda opiyat saptanması sırasında yalancı pozitif sonuç alınabilir. Pozitif opiyat taramalarını daha spesifik bir yöntemle doğrulamak gerekebilir.

Levofloksasin *Mucobacterium tuberculosis* çoğalmasını inhibe edebilir ve bu nedenle tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı negatif sonuca yol açabilir.

Aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapağı yetmezliği

Epidemiyolojik çalışmalar, florokinolon kullanımından sonra özellikle yaşlı hastalarda aort anevrizması ve diseksiyon riskinin arttığı ve aort ve mitral kapak yetersizliği olduğunu bildirmektedir. Florokinolon alan hastalarda, bazen rüptür (ölümcül olanlar dahil) ile komplike

hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarının herhangi birinin yetersizliği vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle, florokinolonlar, ailede anevrizma hastalığı veya doğuştan kalp kapak hastalığı öyküsü olan hastalarda veya önceden var olan aort anevrizması ve/veya aort diseksiyonu veya kalp kapağı hastalığı tanısı almış yatan hastalarda veya diğer risk faktörlerinin veya yatkınlık yaratan koşulların varlığında yalnızca dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan ve diğer tedavi seçenekleri değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır:

- Hem aort anevrizması ve diseksiyonu hem de kalp kapakçığı yetmezliği (örn. Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit) için veya ek olarak
- Aort anevrizması ve diseksiyonu için (örn. Takayasu arteriti veya dev hücreli arterit gibi vasküler bozukluklar veya bilinen ateroskleroz veya Sjögren sendromu), veya ek olarak
- Kalp kapağı yetmezliği (örn. enfektif endokardit) için.

Sistemik kortikosteroidlerle eşzamanlı tedavi gören hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu ve rüptürü riski artabilir.

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara acil servise derhal başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Hastalara akut dispne, yeni kalp çarpıntısı başlangıcı veya karın veya alt ekstremitelerde ödem gelişmesi durumunda acil tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin levofloksasin üzerindeki etkisi

Demir tuzları, çinko tuzları, magnezyum veya alüminyum içeren antasitler, didanozin

NEVOTEK® ile birlikte demir tuzları, magnezyum veya alüminyum içeren antasitler veya didanozin (sadece alüminyum veya magnezyum içeren tamponlama maddeleri içeren didanosin formülasyonları) uygulandığında levofloksasin emilimi önemli ölçüde azalır. Florokinolonların çinko içeren multivitaminlerle birlikte uygulanması, oral absorpsiyonlarını azaltıyor gibi görünmektedir. Demir tuzları, çinko tuzları gibi iki veya üç değerlikli katyonlar içeren preparatların ya da magnezyum veya alüminyum içeren antasitler veya didanozin (yalnızca alüminyum veya magnezyum içeren tamponlama maddeleri içeren didanozin formülasyonları) NEVOTEK® uygulamasından 2 saat önce veya sonra alınmaması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2). Kalsiyum tuzları levofloksasinin oral emilimi üzerinde minimal etki gösterir.

Sukralfat

Sukralfat ile birlikte uygulandığında NEVOTEK®'in biyoyararlanımı önemli oranda azalmaktadır. Eğer hasta hem sukralfat hem de NEVOTEK® kullanacaksa, sukralfatın NEVOTEK® alınmasından en az iki saat sonra uygulanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyinsel nöbet eşiğinde belirgin bir düşme görülebilir.

Tek başına uygulanmasına kıyasla, fenbufen ile birlikte kullanıldığında levofloksasinin konsantrasyonu yaklaşık olarak %13 oranında daha yüksek bulunmaktadır.

Probenesid ve simetidin

Probenesid ve simetidin, levofloksasinin eliminasyonu üstünde istatistiksel olarak önemli ölçüde etki yapmaktadır. Levofloksasinin renal klirensi, simetidin ile %24 oranında probenesid ile %34 oranında azalmaktadır. Bunun nedeni her iki ilacın da levofloksasinin renal tübüler sekresyonunu bloke etmesidir. Ancak yapılan çalışmada incelenen dozlarda, istatistiksel olarak anlamlı görülen kinetik farklılıkların, klinik açıdan anlamlı olma ihtimali yoktur.

Levofloksasin, probenesid ve simetidin gibi levofloksasinin tübüler böbrek sekresyonunu etkileyen ilaçlarla birlikte uygulandığında, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Diğer ilgili bilgiler

Klinik farmakoloji çalışmalarında digoksin, glibenklamid, ranitidin, kalsiyum karbonat ile birlikte uygulanması halinde levofloksasinin farmakokinetiğinde klinikte önemi olabilecek herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Levofloksasinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Siklosporin

Siklosporinin yarı ömrü, levofloksasin ile birlikte uygulandığında %33 oranında artmaktadır.

K vitamini antagonistleri

Levofloksasin ile birlikte, bir K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalardaki pıhtılaşma testleri (PT/INR) ve/veya kanamada şiddetli olabilen artışlar bildirilmiştir. Bu nedenle, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pıhtılaşma testleri yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Levofloksasin diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer ilgili bilgiler

Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında levofloksasin teofilin (bir CYP1A2 substratı) farmakokinetiğini etkilememiştir; bu nedenle levofloksasin bir CYP1A2 inhibitörü değildir.

Besinler

Gıdalarla klinik olarak anlamlı etkileşimi olmadığından, NEVOTEK® besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Bununla birlikte, insan verilerinin yokluğu ve bu deneysel verilerin, florokinolonların büyüyen organizmanın ağırlık taşıyan kıkırdığına zarar verme riski taşıdığını düşündürmesi sebebiyle, levofloksasin gebe kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Laktasyon dönemi

NEVOTEK® emzirme döneminde kontrendikedir. Levofloksasinin insan sütüne geçtiğine ilişkin yeterli bilgi yoktur; ancak diğer florokinolonlar anne sütüne geçer. İnsan verilerinin yokluğu ve bu deneysel verilerin, florokinolonların büyüyen organizmanın ağırlık taşıyan

kıkırdağına zarar verme riski taşıdığını düşündürmesi sebebiyle, levofloksasin emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Levofloksasin, sıçanlarda fertilite veya üreme yeteneğinde herhangi bir bozulmaya neden olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEVOTEK®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük veya orta düzeyde etkisi vardır. Bazı istenmeyen etkiler (örn. sersemlik, baş dönmesi, uyuşukluk, görme bozuklukları) hastanın konsantre olma ve tepki verme yeteneğini bozabilir ve bu nedenle bu yeteneklerin özel önem taşıdığı durumlarda (örn. araba veya makine kullanma) bir risk oluşturabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler 8.300'den fazla hastanın katıldığı klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.

Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde sunulan istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Kandida enfeksiyonu dahil mantar enfeksiyonu Patojen direnci		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lökopeni Eozinofili	Trombositopeni Nötropeni	Pansitopeni Agranülositoz Hemolitik anemi
Bağırsıklık sistemi hastalıkları			Anjiyoödem Aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4)	Anafilaktik şok ^a Anafilaktoid şok ^a (Bkz. Bölüm 4.4).

Endokrin hastalıkları			Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi	Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4)	Hiperglisemi Hipoglisemik koma (Bkz. Bölüm 4.4)
Psikiyatrik hastalıklar*	İnsomnia	Anksiyete Konfüzyon durumu Sinirlilik	Psikotik reaksiyonlar (örn. halüsinasyon ve paranoya ile birlikte) Depresyon Ajitasyon Anormal rüyalar Kabuslar Deliryum	İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik bozukluklar (Bkz. Bölüm 4.4)
Sinir sistemi hastalıkları*	Baş ağrısı Sersemlik	Somnolans Tremor Disguzi	Konvülsiyonlar (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) Parestezi	Periferik duyuşal nöropati (Bkz. Bölüm 4.4) Periferik duyuşal-motor nöropati (Bkz. Bölüm 4.4) Koku duyusu kaybı (anosmi) dahil koku alma bozuklukları (parosmi) Diskinezi Ekstrapiramidal bozukluk Aguzi Senkop Benign intrakranial hipertansiyon

Göz hastalıkları*			Bulanık görüş gibi görme bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)	Geçici görme kaybı (Bkz. Bölüm 4.4)
Kulak ve iç kulak hastalıkları*		Vertigo	Kulak çınlaması	İşitme kaybı İşitme yeteneğinde bozulma
Kardiyak Hastalıklar**			Taşikardi Palpitasyon	Kalp durmasıyla sonuçlanabilen ventriküler taşikardi Ventriküler aritmi ve Torsade de pointes (ağırlıklı olarak QT uzaması risk faktörleri olan hastalarda rapor edilmiştir) Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)
Vasküler Hastalıklar**			Hipotansiyon	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne		Bronkospazm Alerjik pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Kusma Bulantı	Karın ağrısı Dispepsi Flatulans Konstipasyon		Diyare, çok nadir durumlarda psödomembranöz kolit dahil, enterokolitin göstergesi olabilen hemorajik (Bkz. Bölüm 4.4) Pankreatit
Hepatobiliyer hastalıkları	Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST alkalın	Kanda bilirubin artışı		Özellikle altta yatan ciddi hastalıkları olan hastalarda ölümcül akut karaciğer yetmezliği vakaları dahil sarılık ve ciddi

	fosfataz, GGT)			karaciğer hasarı (Bkz. Bölüm 4.4) Hepatit
Deri ve derialtı doku hastalıkları ^b		Kaşıntı Kızarıklık Ürtiker Hiperhidroz		Toksik epidermal nekroliz Stevens-Johnson sendromu Eritema multiforme Fotosensitivite reaksiyonu (Bkz. Bölüm 4.4) Lökositoklastik vaskülit Stomatit
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları*		Artralji Miyalji	Tendinit dahil tendon bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) (Örn. Aşıl tendonu) Myastenia Gravis’li hastalarda özel önem taşıyabilecek kas güçsüzlüğü (Bkz. Bölüm 4.4)	Rabdomiyoliz Tendon rüptürü (örn. Aşıl tendonu) (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) Ligament rüptürü Kas rüptürü Artrit
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Kan kreatinin düzeyinin artması	Akut böbrek yetmezliği (örn. interstisyel nefrite bağlı)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*		Asteni	Ateş	Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremitelerde ağrı dahil)

^a Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra bile ortaya çıkabilir.

^b Mukokutanöz reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra bile ortaya çıkabilir.

* Önceden var olan risk faktörlerinden bağımsız olarak bazı durumlarda kinolon ve florokinolon kullanımıyla ilişkili olarak bazen birden çok sistem organ sınıfını ve duyusunu etkileyen uzun süreli (aylar veya yıllara kadar), devre dışı bırakan ve potansiyel olarak geri döndürülemez ciddi ilaç reaksiyonlarının çok nadir vakaları (tendinit, tendon kopması, artralji, ekstremitelerde ağrı, yürüme bozukluğu, parestezi ile ilişkili nöropatiler, depresyon, yorgunluk, hafıza bozukluğu, uyku bozuklukları ve işitme, görme, tat ve koku bozukluğu gibi reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

** Florokinolon alan hastalarda bazen rüptür (ölümcül olanlar dahil) ile komplike hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarının herhangi birinin yetmezliği vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

- Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına veya terapötik dozların üstünde yapılan klinik farmakoloji çalışmalarına göre, levofloksasinin akut aşırı dozu durumunda beklenen en önemli belirtiler konfüzyon, sersemlik, bilinç bozukluğu ve konvülsif nöbetler gibi merkezi sinir sistemi semptomları, mide bulantısı ve mukozal erozyonlar gibi mide-bağırsak reaksiyonlarının yanı sıra QT aralığındaki artışlardır.

Konfüzyon durumu, konvülziyon, halüsinasyon ve tremoru da içeren merkezi sinir sistemi etkileri pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenmiştir.

Aşırı doz durumunda, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığında uzama ihtimali olduğundan EKG takibi yapılmalıdır. Mide mukozasının korunması için antiasidler uygulanabilir. Peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz dahil hemodiyaliz, levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar
ATC kodu : J01MA12

Levofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır. Rasemik ilaç maddesi olan ofloksasinin, S (-) enantiomeridir.

Etki mekanizması

Bir florokinolon antibakteriyel ilaç olarak levofloksasin, DNA-DNA giraz kompleksi ve topoizomerez IV üzerine etki yapar.

FK/FD ilişkisi

Levofloksasinin bakterisidal aktivitesinin derecesi, serumdaki maksimum konsantrasyonun (C_{maks}) veya eğri altındaki alanın (EAA), minimum inhibitör konsantrasyonuna (MIC) oranına bağlıdır.

Direnç mekanizması

Levofloksasine direnç, tip II topoizomerez, DNA giraz ve topoizomerez IV hedef bölge mutasyonlarıyla, aşamalı bir süreç sonucunda kazanılır. Permeasyon bariyeri (*Pseudomonas aeruginosa*'da sıktır) ve pompa mekanizmaları gibi diğer direnç mekanizmaları da levofloksasine duyarlılığı etkileyebilir.

Levofloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç gözlenmiştir.

Etki mekanizması nedeniyle genel olarak levofloksasin ve diğer antibakteriyel ilaç sınıfları ile arasında çapraz direnç yoktur.

Sınır değerleri

Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından çok duyarlı ile duyarlı ve orta derecede duyarlı ile dirençli organizmaları ayırmak amacıyla levofloksasin için önerilen MİK sınır değerleri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır (mg/l).

Levofloksasin için EUCAST klinik MİK sınır değerleri (versiyon 2.0, 2012-01-01):

Patojen	Duyarlı	Dirençli
Enterobakteriler	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
Streptokok A, B, C ve G grupları	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤1 mg/L	>1 mg/L
Türe özgü olmayan sınır değerleri ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

1. Levofloksasin sınır değerleri yüksek doz tedavi ile ilişkilidir.
2. Düşük düzeyli florokinolon direnci (siprofloksasin MİK 0.12-0.5 mg/l) ortaya çıkabilir fakat bu direncin *H. influenzae* ile gelişen solunum yolu enfeksiyonlarında klinik önemine ilişkin kanıt bulunmamaktadır.
3. Duyarlı sınır değerleri üzerinde MİK değerine sahip suşlar çok nadirdir ya da bildirilmemiştir. Bu izolatlardan herhangi birinde yapılan tanıma ya da antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrarlanmalıdır ve sonuç doğrulanırsa izolat referans laboratuvarına gönderilmelidir. Güncel direnç sınır değeri üzerindeki MİK değerine sahip olduğu doğrulanmış izolatların klinik yanıt ile ilişkili kanıtı ortaya çıkana dek dirençli olarak bildirilmelidir.
4. Sınır değerleri oral 500 mg x 1 - 500 mg x 2 ve intravenöz 500 mg x 1 - 500 mg x 2 dozları için geçerlidir.

Direnç prevalansı seçilen türler için coğrafik olarak ve zamanla değişebilir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde lokal direnç bilgisi gereklidir. Gerekteğinde, ilacın en azından bazı enfeksiyon türlerinde faydası şüpheli olduğunda lokal direnç prevalansı için uzman görüşü alınmalıdır.

Genellikle Duyarlı Türler
<i>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>C ve G grubu streptokoklar</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobik Gram-negatif bakteriler</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia rettgeri</i>
Anaerobik bakteriler <i>Peptostreptococcus</i>
Diğer <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae*</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> .
Gelişen direncin problem oluşturabileceği türler
Aerobik Gram-pozitif bakteriler <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)+ <i>Koagülaz-negatif Staphylococcus spp.</i>
Aerobik Gram-negatif bakteriler <i>Enterobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobik bakteriler <i>Bacteroides fragilis</i>
Doğal olarak dirençli suşlar
Aerobik Gram-pozitif bakteriler <i>Enterococcus faecium</i>

+ Metisiline dirençli *S. aureus*'un levofloksasin dahil olmak üzere florokinolonlara karşı da eş direnç göstermesi yüksek olasılıktır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan verilen levofloksasin 1-2 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur. Mutlak biyoyararlanımı %99-100'dür. Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.

Kararlı durum koşullarına, günde bir veya iki kez 500 mg'lık bir dozaj rejimini takiben 48 saat içinde ulaşılmaktadır.

Dağılım:

Levofloksasinin yaklaşık %30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.

Levofloksasinin ortalama dağılım hacmi, tek ve tekrarlanan 500 mg dozlardan sonra yaklaşık 100 l'dir, bu da vücut dokularına yaygın dağılımı gösterir.

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:

Levofloksasinin bronşiyal mukozaya, epitel astar sıvısına, alveolar makrofajlara, akciğer dokusuna, cilde (bül sıvısı), prostat dokusuna ve idrara nüfuz ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, levofloksasin beyin omurilik sıvısına zayıf penetrasyona sahiptir.

Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az düzeyde metabolize olur ve metabolitleri desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksittir. Bu metabolitler, idrarda atılırlar ve dozun <%5'ini oluştururlar. Levofloksasin stereokimyasal olarak stabildir ve izomerik dönüşüme uğramaz.

Eliminasyon:

Levofloksasin oral ve intravenöz verilmesini takiben, plazmadan göreceli olarak yavaş elimine olur ($t_{1/2}$: 6 - 8 saat). Atılımı esas olarak renal yoldandır (verilen dozun >%85'i).

500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 175 ± 29.2 ml/dak'dır. Levofloksasinin intravenöz ve oral uygulanmasında temel farmakokinetik farklılık yoktur, bu oral ve intravenöz yolların birbirinin yerine geçebileceğini düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

50-1000 mg doz aralığında, levofloksasin doğrusal bir farmakokinetik izler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliğinde levofloksasinin farmakokinetik özellikleri etkilenir. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte, böbreklerden eliminasyonu ve klirensi düşer ve aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, eliminasyon yarı ömrü uzar:

Tek oral 500 mg dozu takiben böbrek yetmezliğinde farmakokinetik

Cl _{cr} (mL/dak)	<20	20-49	50-80
Cl _R (mL/dak)	13	26	57
t _{1/2} (saat)	35	27	9

Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin klirensindeki farklılıklarla alakalı olanlar dışında, yaşlılarla gençler arasında önemli değişiklikler göstermez.

Cinsiyet farklılıkları:

Kadın ve erkeklerde yapılan ayrı analizler neticesinde levofloksasinin farmakokinetik özelliklerinde cinsiyetler arasında çok küçük marjinal farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu farkların klinik açıdan anlamlı olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel ve üreme/gelişme toksisitesini içeren geleneksel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir zarar saptamamıştır.

Levofloksasin sıçanlarda fertilite ya da üreme performansında bozukluğa yol açmamıştır ve fetüs üzerindeki tek etkisi maternal toksisiteye bağlı olan gelişme geriliğidir.

Levofloksasin bakteri ya da memeli hücrelerinde gen mutasyonuna yol açmamıştır fakat Çinli hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* kromozom kırılmasına neden olmuştur. Bu etkiler topoizomera II inhibisyonuna atfedilebilir. *In vivo* testlerde (mikronükleus, kardeş kromatid değişimi, plansız DNA sentezi, dominant letal testler) genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Farelerde yürütülen çalışmalar levofloksasinin yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Levofloksasin fotomutajenite tayininde genotoksik potansiyel göstermemiştir ve bir fotokarsinojenite çalışmasında tümör gelişimini azaltmıştır.

Diğer florokinolonlar gibi levofloksasin sıçan ve köpeklerde kıkırdak üzerinde etki (soyulma ve boşluk oluşumu) göstermiştir. Bu etkiler genç hayvanlarda daha belirgin olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Hidroksipropil metil seltuloz (E464)
Krospovidon
Kolloidal silikon dioksit (E551)
Magnezyum stearat (E572)
Polivinil alkol
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol
Lesitin (E322)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7 film kaplı tablet içeren alüminyum folyo-opak beyaz PVC blister ve karton kutu ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
34885 Sancaktepe / İstanbul
Telefon:(0216) 398 10 63
Faks:(0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

210/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi : 05.03.2007

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ