

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### **UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTIILMASI, 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® 250 mg film kaplı tablet

### **2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

#### **Etkin madde :**

Levofloksasin 250 mg levofloksasin (256,23 mg levofloksasin hemihidrata eşdeğer)

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### **3. FARMASÖTİK FORM**

Film kaplı tablet.

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

## **4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

**Akut bakteriyel sinüzit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak üriner enfeksiyonlarda antibiyogramla duyarlık kanıtlanması gerekmektedir.**

NEVOTEK® levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Komplike olmayan sistit
- Bronşit dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi
- Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları/komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

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

- Nozokomiyal (hastane kaynaklı) pnömoni
- Akut piyelonefrit ve komplike idrar yolu enfeksiyonları
- Kronik bakteriyel prostatit
- Toplumda edinilmiş pnömoni
- Şarbon inhalasyonu: maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda, güncel tedavi kılavuzları dikkate alınmalıdır.

### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

#### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

NEVOTEK® günde tek doz olarak önerilmektedir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır. NEVOTEK®'in aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

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

| <b>Endikasyon</b>                                                     | <b>Günlük dozaj</b>                          | <b>Tedavi süresi</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
| Komplike olmayan sistit                                               | Günde tek doz 250 mg                         | 3 gün                |
| Akut bakteriyel sinüzit                                               | Günde tek doz 500 mg<br>Günde tek doz 750 mg | 10-14 gün<br>5 gün   |
| Bronşit dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi | Günde tek doz 500 mg<br>Günde tek doz 750 mg | 7-10 gün<br>5 gün    |
| Toplumdan edinilmiş pnömoni                                           | Günde tek doz 500 mg                         | 7-14 gün             |
| Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları                  | Günde tek doz 500-750 mg                     | 7-14 gün             |
| Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları                          | Günde tek doz 750 mg                         | 7-14 gün             |
| Nozokomiyal (hastane kaynaklı) pnömoni                                | Günde tek doz 750 mg                         | 7-14 gün             |
| Piyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonları                 | Günde tek doz 750 mg                         | 5 gün                |
| Kronik bakteriyel prostatit                                           | Günde tek doz 500 mg                         | 28 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 antiasidler 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)

|                           | <b>250 mg/24 saat</b>        | <b>500 mg/24 saat</b>        | <b>500 mg/12 saat</b>        |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Kreatinin klirensi</b> | <b>ilk doz 250 mg</b>        | <b>ilk doz 500 mg</b>        | <b>ilk doz 500 mg</b>        |
| 50-20 ml/dakika           | <i>sonra:</i> 125mg/24 saat  | <i>sonra:</i> 250 mg/24 saat | <i>sonra:</i> 250 mg/12saat  |
| 19-10 ml/dakika           | <i>sonra:</i> 125 mg/48 saat | <i>sonra:</i> 125 mg/24 saat | <i>sonra:</i> 125 mg/12 saat |

<10 ml/dakika sonra: 125 mg/48 saat 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 göz önünde bulundurularak uygulanan doz dışında herhangi dozaj ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.4 “Tendinit ve tendon rüptürü” ve “QT aralığının uzaması”).

### **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 MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

Levofloksasin akut bakteriyel 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. Hekimlerin reçete ederken *E.coli*'nin florokinolonlara karşı direncinin lokal prevelansını dikkate almaları tavsiye edilmektedir.

#### 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 uzlaşi 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 duyu) 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 Aşıl tendonunda (sadece onunla sınırlı olmamak kaydıyla), bazen bilateral tendinit yada 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 toksik epidermal nekroliz (TEN: Lyell sendromu olarak da bilinir), 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 (SCAR'lar) 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).

Bir hasta kan şekeri bozukluğu bildirirse levofloksasin tedavisi derhal durdurulmalı ve alternatif florokinolon olmayan antibakteriyel tedavi düşünülmelidir.

#### 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 düşünülmeli 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 eş zamanlı kullanımı (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler ve antipsikotikler)
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (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 Geriatrik popülasyon, 4.5, 4.8 ve 4.9).



### Periferal nöropati

Kinolon ve florokinolon kullanan hastalarda, parestezi, hipoestezi, dizestezi veya güçsüzlük ile sonuçlanan duyuşsal 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 kapak 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 kapak 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 kapak 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 antiinflatuvar ilaçlar

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antiinflatuvar 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) farmakokinetiklerini 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

kıkırdağına 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.

| <b>Sistem Organ Sınıfı</b>      | <b>Yaygın (<math>\geq 1/100</math> ila <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Yaygın olmayan (<math>\geq 1/1.000</math> ila <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Seyrek (<math>\geq 1/10.000</math> ila <math>&lt; 1/1.000</math>)</b> | <b>Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar |                                                                    | Kandida enfeksiyonu dahil mantar enfeksiyonu<br>Patojen direnci               |                                                                          |                                                                   |

|                                      |                         |                                             |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları     |                         | Lökopeni<br>Eozinofili                      | Trombositopeni<br>Nötropeni                                                                                                             | Pansitopeni<br>Agranülositoz<br>Hemolitik anemi                                                                                                                                                       |
| Bağıışıklık sistemi hastalıkları     |                         |                                             | Anjiyoödem Aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4)                                                                                            | Anafilaktik şok <sup>a</sup><br>Anafilaktoid şok <sup>a</sup> (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<br>Hipoglisemik koma (Bkz. Bölüm 4.4)                                                                                                                                                    |
| Psikiyatrik hastalıklar*             | İnsomnia                | Anksiyete<br>Konfüzyon durumu<br>Sinirlilik | Psikotik reaksiyonlar (örn. halüsinasyon ve paranoya ile birlikte)<br>Depresyon<br>Ajitasyon<br>Anormal rüyalar<br>Kabuslar<br>Deliryum | İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik bozukluklar (Bkz. Bölüm 4.4)                                                                   |
| Sinir sistemi hastalıkları*          | Baş ağrısı<br>Sersemlik | Somnolans<br>Tremor<br>Disguzi              | Konvülsiyonlar (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)<br>Parestezi                                                                                     | Periferik duyuşal nöropati (Bkz. Bölüm 4.4)<br>Periferik duyuşal-motor nöropati (Bkz. Bölüm 4.4)<br>Koku duyusu kaybı (anosmi) dahil koku alma bozuklukları (parosmi)<br>Diskinezi<br>Ekstrapiramidal |

|                                                                    |                            |                                                       |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    |                            |                                                       |                                                                 | bozukluk<br>Aguzi<br>Senkop<br>Benign intrakranial<br>hipertansiyon                                                                                                                                                                                                                 |
| Göz<br>hastalıkları*                                               |                            |                                                       | Bulanık görüş<br>gibi görme<br>bozuklukları<br>(Bkz. Bölüm 4.4) | Geçici görme kaybı<br>(Bkz. Bölüm 4.4)                                                                                                                                                                                                                                              |
| Kulak ve iç<br>kulak<br>hastalıkları*                              |                            | Vertigo                                               | Kulak çınlaması                                                 | İşitme kaybı<br>İşitme yeteneğinde<br>bozulma                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kardiyak<br>Hastalıklar**                                          |                            |                                                       | Taşikardi<br>Palpitasyon                                        | Kalp durmasıyla<br>sonuçlanabilen<br>ventriküler taşikardi<br>Ventriküler aritmi ve<br>Torsade de pointes<br>(ağırlıklı olarak QT<br>uzaması risk faktörleri<br>olan hastalarda rapor<br>edilmiştir)<br>Elektrokardiyogramda<br>QT aralığının uzaması<br>(Bkz. Bölüm 4.4 ve<br>4.9) |
| Vasküler<br>Hastalıklar**                                          |                            |                                                       | Hipotansiyon                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Solunum,<br>göğüs<br>bozuklukları ve<br>mediastinal<br>hastalıklar |                            | Dispne                                                |                                                                 | Bronkospazm<br>Alerjik pnömoni                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gastrointestinal<br>hastalıklar                                    | Diyare<br>Kusma<br>Bulantı | Karın ağrısı<br>Dispepsi<br>Flatulans<br>Konstipasyon |                                                                 | Diyare, çok nadir<br>durumlarda<br>psödomembranöz<br>kolit dahil,<br>enterokolitin<br>göstergesi olabilen<br>hemorajik (Bkz.<br>Bölüm 4.4)<br>Pankreatit                                                                                                                            |
| Hepatobiliyer<br>hastalıkları                                      | Karaciğer                  | Kanda                                                 |                                                                 | Özellikle altta yatan<br>ciddi hastalıkları olan                                                                                                                                                                                                                                    |

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

<sup>a</sup> Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra bile ortaya çıkabilir.

<sup>b</sup> 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 iştihâ, 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 siktir) 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          | $\leq 1$ mg/L | $> 2$ mg/L |
| <i>Pseudomonas spp.</i>   | $\leq 1$ mg/L | $> 2$ mg/L |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | $\leq 1$ mg/L | $> 2$ mg/L |

|                                                |         |         |
|------------------------------------------------|---------|---------|
| <i>Staphylococcus spp.</i>                     | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>   | ≤2 mg/L | >2 mg/L |
| Streptokok A,B,C ve G grupları                 | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2,3</sup>   | ≤1 mg/L | >1 mg/L |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>      | ≤1 mg/L | >1 mg/L |
| Türe özgü olmayan sınır değerleri <sup>4</sup> | ≤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. Gerektiğinde, ilacın en azından bazı enfeksiyon türlerinde faydası şüpheli olduğunda lokal direnç prevalansı için uzman görüşü alınmalıdır.

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Pasteurella multocida</i> ,<br><i>Proteus vulgaris</i> ,<br><i>Providencia rettgeri</i>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Anaerobik bakteriler</b><br><i>Peptostreptococcus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Diğer</b><br><i>Chlamydophila pneumoniae</i><br><i>Chlamydia psittaci</i> ,<br><i>Chlamydia trachomatis</i> ,<br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycoplasma hominis</i> ,<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *<br><i>Ureaplasma urealyticum</i> .                                                                                                                                     |
| <b>Gelişen direncin problem oluşturabileceği türler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</b><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)+<br><i>Koagülaz-negatif Staphylococcus spp.</i>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Aerobik Gram-negatif bakteriler</b><br><i>Enterobacter baumannii</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Providencia stuartii</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i> |
| <b>Anaerobik bakteriler</b><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Doğal olarak dirençli suşlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</b><br><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 (kabarcık 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  $175 \pm 29.2$  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 klerensi düşer ve aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, eliminasyon yarı ömrü uzar:

Tek oral 500 mg dozu takiben böbrek yetmezliğinde farmakokinetik

|                           |     |       |       |
|---------------------------|-----|-------|-------|
| Cl <sub>cr</sub> [mL/dak] | <20 | 20-49 | 50-80 |
| Cl <sub>R</sub> [mL/dak]  | 13  | 26    | 57    |
| t <sub>1/2</sub> [saat]   | 35  | 27    | 9     |

Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin klerensindeki 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 yoktur.

### **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. *İn 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 Metilselüloz (E464)  
Krospovidon  
Kolloidal Silikon Dioksit (E551)  
Magnezyum Stearat (E572)  
Polivinil Alkol  
Talk (E553b)  
Titanyum Dioksit (E171)  
Polietilen glikol 3350  
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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Ad :Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adres :Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156

Sancaktepe / İstanbul

Telefon :(0216) 398 10 63

Faks :(0216) 398 10 20

**8. RUHSAT NUMARASI**

226 / 75

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi : 10.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**