

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- LEBEL de dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
 - Tendinit ve tendon yırtılması
 - Periferik nöropati
 - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda LEBEL kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- LEBEL de dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda LEBEL kullanımından kaçınılmalıdır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEBEL 500 mg/100 mL IV İnfüzyon İçin Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 mL infüzyonluk çözelti,

Levofloksasin 500 mg (512,46 mg levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 630,42 mg

Sodyum hidroksit: yeterli miktar, Ph:4.8

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi IV

Sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEBEL, levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1):

- Akut piyelonefrit ve komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)
- Kronik bakteriyel prostatit
- Şarbon inhalasyonu: maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi (bkz. Bölüm 4.4)

LEBEL aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde yalnızca, bu enfeksiyonların tedavisi için

genel olarak önerilen diğer antibakteriyel ajanların kullanımının uygun görülmediği durumlarda kullanılmalıdır:

- Toplumda edinilmiş pnömoni
- Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ve patojenlerin yerel duyarlılığı konusunda, resmi ulusal kılavuzlar dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

LEBEL yavaş intravenöz infüzyon şeklinde (en az 60 dakika süren infüzyon) günde tek doz veya iki kez uygulanabilir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve olası etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır. Hastanın durumuna bağlı olarak, başlangıçtaki iv uygulamadan birkaç gün sonra oral uygulamaya LEBEL 250 veya 500 mg film kaplı tablet ile geçilmesi mümkün olabilmektedir. Oral ve parenteral formlar biyoeşdeğer olduğundan, her iki formda da aynı dozajın uygulanması mümkündür.

Pozoloji:

LEBEL'in aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

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

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Kullanım Süresi (enfeksiyonun şiddetine göre) ¹
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit	Günde tek doz 500 mg*	7-10 gün
Komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-14 gün
Prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

¹Tedavi süresi, intravenöz ve oral tedaviyi içermektedir. İntravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş süresi, klinik duruma bağlıdır ancak normalde 2 ila 4 gündür.

Uygulama şekli:

LEBEL, sadece yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez yapılabilir. İnfüzyon süresi 500 mg LEBEL çözeltisi için 60 dakika olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Hastanın durumuna bağlı olarak, birkaç gün içinde aynı dozajla, başlangıçtaki intravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Geçimsizlikler için, bkz. Bölüm 6.2.

Tedavinin süresi

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır (Yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LEBEL kullanımı hastanın ateşi düştükten ve bakteriyel eradikasyon elde edildiğine dair kanıt sağlandıktan sonra, en az 48-72 saat daha sürdürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde kullanılır.

Kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dakika olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre)

	250 mg / 24 saat	500 mg / 24 saat	500 mg / 12 saat
Kreatinin klerensi	ilk doz 250 mg	ilk doz 500 mg	ilk doz 500 mg
50-20 mL/dakika	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 250 mg/24 saat	sonra: 250 mg/12 saat
19-10 mL / dakika	sonra: 125 mg/48 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/12 saat
< 10 mL / dakika (hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte)*	sonra: 125 mg/48 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/24 saat

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

Karaciğer yetmezliği:

Levofloksasin karaciğerde çok düşük miktarlarda metabolize olur ve esas olarak böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Bu nedenle, karaciğer yetmezliğinde dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

LEBEL çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise dozaj ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. Bölüm 4.4, Tendinit ve tendon rüptürü ve QT aralığının uzaması)

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda LEBEL (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya LEBEL bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Daha önceki florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalar
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenler
- Gebelik sırasında
- Emziren kadınlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel uyarılar

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

LEBEL dâhil 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 inflamasyon,

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, LEBEL 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 LEBEL derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda LEBEL dâhil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Direnç riskleri

Metisiline dirençli *S. aureus* (MDSA):

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 olmaması söz konusu değilse), bilinen veya şüpheli edilen MDSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

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 prevalansını dikkate almaları tavsiye edilmektedir.

Geçmişte, kinolon ve florokinolon içeren ilaçlar kullanırken ciddi yan etkiler yaşamış olan hastalarda levofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalarda levofloksasin ile tedavi, sadece alternatif tedavi seçeneklerinin yokluğu durumunda ve dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra başlatılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

Konvülsiyona eğilimli hastalar:

Kinolonlar nöbet eşiğini düşürebilir ve nöbetleri tetikleyebilir. Diğer kinolonlarla olduğu gibi LEBEL, epilepsisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve diğer kinolonlarda olduğu gibi, epileptik nöbetlere yatkın olan veya teofilin gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Konvülsiyon tipi nöbet oluşması durumunda (bkz. Bölüm 4.8) levofloksasin tedavisinin kesilmesi gerekir.

Clostridium difficile ile ilişkili hastalık (Psödomembranöz kolit)

LEBEL tedavisi sırasında veya sonrasında (tedaviden birkaç hafta sonrası dahil olmak üzere) şiddetli, ısrarlı ve/veya kanlı diyare görülürse, bu *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın belirtisi olabilir. Bu hastalığın şiddeti, en şiddetlisi psödomembranöz kolit olmak üzere, orta seviyeden hayatı tehdit edici boyuta kadar değişebilir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, levofloksasin ile tedavi sırasında ve sonrasında ciddi ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Eğer psödomembranöz enterokolitten şüpheleniliyorsa, LEBEL tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Bu klinik durumda, bağırsak hareketlerini engelleyen ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli, yaşamsal faaliyetleri kısıtlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları

Kinolon ve florokinolon kullanan hastalarda çok nadir vakalarda, yaşlarından ve öncesinde mevcut olan risk faktörlerinden bağımsız olarak, uzun süreli (aylarca veya yıllarca devam eden), farklı, bazen birden çok vücut sistemini etkileyen (kas iskelet sistemi, sinir sistemi, psikiyatrik ve duyular) kısıtlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk belirti ve işaretleri ortaya çıktığı anda, levofloksasin derhal kesilmeli ve hastalar doktorlarına danışmaları için yönlendirilmelidir.

Tendinit ve tendon rüptürü

Kinolon ve florokinolonlarla tedavinin başlangıcından sonraki 48 saat içinde, bazen bilateral olmak üzere, tendinit ve tendon rüptürü (bununla sınırlı olmamakla beraber özellikle Aşıl tendonu) oluşabilir ve tedavinin bitmesinden sonraki birkaç aya kadar bile oluştuğuna ilişkin vakalar bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, solid organ transplant hastalarında, günlük 1000 mg'lık levofloksasin dozu alan hastalarda ve eş zamanlı olarak kortikosteroid kullanan hastalarda, tendinit ve tendon rüptürü riski artar. Bu nedenle eş zamanlı kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır.

Tendinitin ilk belirtilerinde (örneğin ağrılı şişlik, inflamasyon) levofloksasin tedavisi durdurulmalı ve alternatif tedavi değerlendirilmelidir. Etkilenmiş uzuv(lar) uygun şekilde tedavi edilmelidir (örneğin immobilizasyon). Tendinopati belirtileri oluşursa kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Levofloksasin, nadir olarak ilk dozdan sonra da olmak üzere, öldürücü potansiyeli olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (örn. anjiyoödem, anafilaktik şok) neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar derhal tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktora başvurulmalıdır.

Ağır kutanöz advers reaksiyonlar

Levofloksasin ile toksik epidermal nekroliz (TEN: Lyell sendromu olarak da bilinir), Stevens Johnson sendromu (SJS) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar reçeteleme sırasında şiddetli kutanöz reaksiyonların belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, levofloksasin derhal kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Bir hastada levofloksasin kullanımı ile SJS, TEN veya DRESS gibi ciddi bir reaksiyon gelişmişse, bu hastada levofloksasin tedavisi asla yeniden başlatılmamalıdır.

Hepato-biliyer bozukluklar

Sepsis gibi altta yatan çok ciddi hastalıkları bulunan kişilerde, levofloksasin uygulanması ile 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, hastanın tedaviyi durdurması ve derhal doktoruyla temas kurması gerekir.

QT aralığında uzama

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

- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Konjenital uzun QT sendromu
- Kardiyak hastalık (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler)

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, 4.5, 4.8 ve 4.9).

Diglisemi

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, 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 LEBEL tedavisi derhal durdurulmalı ve alternatif florokinolon olmayan antibakteriyel tedavi düşünülmelidir.

Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi

Levofloksasinin de dahil olduğu florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myastenia gravisli hastalarda, ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği ve ölümü de kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar, florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda LEBEL'in dozunun ayarlanması gerekir (bkz. Bölüm 4.2)

Işığa karşı duyarlılık gelişmesi (fotosensitizasyon)

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Fotosensitizasyonun önlenmesi için hastaların tedavi süresince ve tedavi bitimini takip eden 48 saat boyunca kuvvetli güneş ışığına çıkmamaları veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları önerilir.

Süperenfeksiyon

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, levofloksasinin uzun süreli kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına sebep olabilir. Hastanın durumunun tekrarlayan değerlendirmeleri önemlidir. Eğer süperenfeksiyon oluşursa uygun tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

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 eğilimi artabilir, bu yüzden levofloksasin bu tip hastalarda kullanılacaksa hemoliz gelişme potansiyeli yakından takip edilmelidir.

Periferik nöropati

Kinolon ve florokinolon grubu ilaçlar kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya güçsüzlüğe neden olabilen, duyuşsal veya duyuşsal-motor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Levofloksasin tedavisi alan hastalar ağrı, yanma, batma hissi, uyuşukluk veya güçsüzlük gibi nöropati semptomlarının oluşması durumunda, potansiyel olarak geri dönüşsüz bir durumun gelişmesini önlemek için tedaviye devam etmeden önce doktorlarına danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Şarbon inhalasyonu

İnsanlarda kullanım, *in vitro* *Bacillus anthracis* duyarlılığı verilerini, hayvanlardaki deneysel verileri ve insanlardaki sınırlı verileri temel almaktadır. Tedaviyi uygulayan doktor, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası uzlaşlı belgelerine başvurmalıdır.

İnfüzyon süresi

LEBEL için önerilen infüzyon süresi en az 60 dakikadır. Bu süre boyunca hasta gözlenmelidir. LEBEL infüzyonu ile taşikardi ve kan basıncında geçici düşme, nadir vakalarda kan basıncının belirgin şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasin (ofloksasin'in l-izomeri) infüzyonu sırasında kan basıncında dikkati çekecek kadar bir düşme gözlenirse, infüzyon hemen kesilmelidir.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar

K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda birlikte LEBEL kullanılması durumunda koagülasyon testlerinde (PT/INR) yükselme ve/veya kanamada artış ihtimaline karşı, bu ilaçların birlikte kullanılması durumunda, koagülasyon testleriyle takip yapılması gereklidir (bkz. Bölüm 4.5).

Psikotik reaksiyonlar

Levofloksasin dahil, kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Çok nadir olgularda, bazen tek bir levofloksasin dozunun takiben intihar düşüncelerine kapılma ve kendini tehlikeye atan davranışlar görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Herhangi bir hastada bu gibi reaksiyonlar gelişirse, bu reaksiyonların ilk belirti veya semptomları görüldüğünde levofloksasin derhal kesilmeli ve hastaya reçete eden ile iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Alternatif nonflorokinolon antibakteriyel tedavi değerlendirilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik bozukluğu olan veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda levofloksasin kullanılması gerekiyorsa, dikkatli olunmalıdır.

Görme bozuklukları

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

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Levofloksasin ile tedavi edilen hastalarda idrarda opiyat saptanması sırasında yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu sonucun daha özgün metotlar kullanılarak doğrulanması gerekebilir.

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

Aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapakçığı yetersizliği

Epidemiyolojik çalışmalar, florokinolon kullanımından sonra aort ve mitral kapak yetmezliğinde ve özellikle yaşlı hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış olduğunu bildirmektedir. Florokinolon alan hastalarda, bazen rüptür (ölümcül olanlar dahil) ile

komplike olan aort anevrizması ve diseksiyonu ve herhangi bir kalp kapağında yetersizlik/yetersizlik bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma hastalığı pozitif olan veya doğuştan kalp kapakçığı hastalığı olan hastalarda, önceden aort anevrizması ve/veya diseksiyon veya kalp kapakçığı hastalığı, teşhisi konulan hastalarda, diğer risk faktörlerini ya da aşağıdaki predispozan durumları içeren hastalarda sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır.

*hem aort anevrizması hem de diseksiyonu ve kalp kapakçığı yetersizliği (örn. Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit gibi bağ dokusu bozuklukları) 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 kapakçığı yetersizliği/yetersizliği için (örn. enfektif endokardit).

Aynı zamanda, sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu ve bunların rüptürü riski de artabilir.

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

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

Akut pankreatit

Levofloksasin kullanan hastalarda akut pankreatit görülebilir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Bulantı, halsizlik, karın rahatsızlığı, akut karın ağrısı veya kusma yaşayan hastaların derhal tıbbi değerlendirmeye tabi tutulması gerekir. Akut pankreatit şüphesi varsa levofloksasin kesilmelidir; doğrulanırsa levofloksasin yeniden başlatılmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 100 ml dozunda 12,158 mmol (279,5 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin LEBEL üzerindeki etkisi

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon 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

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

olunmalıdır.

Probenesid ve simetidin, levofloksasinin eliminasyonu üstünde istatistiksel olarak önemli ölçüde etki yapmaktadır. Levofloksasinin renal klerensi, 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 anlamlılık taşıması ihtimali yoktur.

Diğer klinik farmakoloji çalışmaları, kalsiyum karbonat, digoksin, glibenklamid, ranitidin ile birlikte uygulandığında levofloksasinin farmakokinetiğinin klinik olarak anlamlı derecede etkilenmediğini göstermiştir.

LEBEL'in 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 (örneğin varfarin) ile tedavi edilen hastalardaki pıhtılaşma testleri (PT/INR) ve/veya kanamada şiddetli olabilen artışlar bildirildiğinden, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pıhtılaşma testleri yakından takip edilmelidir.

Hastalar kanama belirtisi yönünden de dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

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

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

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 yeterli veri mevcut değildir. LEBEL gebelik döneminde kontrendikedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya/doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdığa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, LEBEL gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

LEBEL emzirme döneminde kontrendikedir. Levofloksasinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur, ancak diğer florokinolonlar anne sütüne geçmektedir. Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/ toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, LEBEL emzirme döneminde kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Levofloksasin sıçanlarda doğurganlık veya üreme performansında herhangi bir bozulmaya neden olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEBEL'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde düşük veya orta düzeyde etkisi vardır. LEBEL kullanımı, hastanın konsantrasyon ve tepki verme yeteneğini bozabilecek sersemlik/baş dönmesi, görme bozuklukları, uyuklama gibi bazı istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Araç ve makine kullanımı gibi özel dikkat isteyen durumlarda bu yeteneklerdeki azalma bir risk teşkil edebilir. LEBEL kullanırken bu gibi yan etkiler yaşayan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandida enfeksiyonu dahil mantar enfeksiyonları, patojen direnci

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Pansitopeni, agranülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem, aşırı duyarlılık

Bilinmiyor (pazarlama sonrası verileri): Anafilaktik şok¹, anafilaktoid şok¹ (bkz. Bölüm 4.4).

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması sendromu (UADHS).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi, hipoglisemik koma (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: hiperglisemi (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıkları*

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyon durumu, sinirlilik

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyon ve paranoya ile birlikte), depresyon, ajitasyon, anormal rüyalar, kabuslar, deliryum

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları*

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Somnolans, tremor, tat duyusunda bozukluk (disguzi)

Seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4), hafıza bozukluğu

Bilinmiyor: Duyusal ve duyusal-motor periferik nöropati (bkz. Bölüm 4.4), koku duyusu kaybı (anosmi) dahil koku alma bozuklukları (parosmi), diskinezi, ekstrapiramidal bozukluk, tat duyusu kaybı (aguzi), senkop, iyi huylu intrakranial hipertansiyon

Göz hastalıkları*

Seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Geçici görme kaybı, (bkz. Bölüm 4.4), üveit

Kulak ve iç kulak hastalıkları*

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması (tinnitus)

Bilinmiyor: İşitme yeteneğinde bozulma, işitme kaybı

Kardiyak hastalıkları**

Seyrek: Taşikardi, palpasyon

Bilinmiyor: Kalp durması, ventriküler aritmi ve Torsades de Pointes ile sonuçlanabilecek ventriküler taşikardi (çoğunlukla QT uzaması risk faktörleri olan hastalarda rapor edilir), Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9).

Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Flebit

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Bronkospazm, alerjik pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi, flatulans, konstipasyon

Bilinmiyor: Hemorajik diyare çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4) dahil, enterokolite işaret edebilir, pankreatit (bkz. Bölüm 4.4)

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST, alkalın fosfataz, GGT)

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı

Bilinmiyor: Sarılık, hepatit ve ölümcül olgular da dahil olmak üzere akut karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı (primer olarak altta yatan ciddi hastalığı olan

hastalarda) (bkz.Bölüm 4.4).

Deri ve derialtı doku hastalıkları²

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, hiperhidroz

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden nadir ilaç reaksiyonu (DRESS) (bkz.

Bölüm 4.4), sabit doz ilaç erüpsiyonu

Bilinmiyor: 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*

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) (örneğin Aşıl tendonunda gelişebilir), Myastenia Gravis'li hastalarda özel önem taşıyan kas güçsüzlüğü (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz, tendon rüptürü (örn. Aşıl tendonu) (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4), ligament rüptürü, kas rüptürü, artrit.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği (örn. interstisyel nefrite bağlı)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları*

Yaygın: Enfüzyon yapılan bölgede reaksiyon (ağrı, kızarıklık)

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Ateş

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremiteler)

¹Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra bile ortaya çıkabilir.

²Bazen ilk dozdan sonra bile mukokutanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

* Kinolon ve florokinolon kullanımı ile ilişkili olarak çok nadir vakalarda, bazı vakalarda önceden var olan risk faktörlerinden bağımsız olarak, uzun süreli (aylarca veya yıllarca devam eden), farklı, bazen birden çok sistem organ sınıfını ve duyarları etkileyen (tendonit, tendon rüptürü, artralji, ekstremitelerde ağrı, yürüme güçlüğü, parestezi ile ilişkili nöropati, depresyon, yorgunluk, bellek zayıflığı, uyku bozuklukları, ve duyma, görme, tat alma ve koku almada bozukluk gibi reaksiyonları içerir) kısıtlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

**Florokinolon alan hastalarda bazen rüptürle komplike olan (ölümcül olanlar dahil) aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarından herhangi birinde yetersizlik bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

Çok seyrek: 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 bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan toksisite veya supratherapötik dozlarla yapılan klinik çalışmalarına göre LEBEL'in akut aşırı dozu durumunda beklenmesi gereken en önemli işaretler konfüzyon, sersemlik, bilinç bozukluğu ve konvülsif nöbetlerdir. Konfüzyon durumu, konvülsiyon, halüsinasyon ve tremoru da içeren merkezi sinir sistemi etkileri, pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenmiştir. Gastrointestinal sistemle ilgili reaksiyonlar bulantı ve mukoza erozyonlarıdır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde konfüzyon durumu, konvülsiyon, halüsinasyon ve titreme gibi merkezi sinir sistemi etkileri gözlemlenmiştir.

Supra terapötik dozlarla yapılan klinik farmakoloji çalışmalarında QT aralığında uzama görülmüştür.

Aşırı doz durumunda hasta dikkatle izlenmeli, QT aralığında uzama ihtimali olduğundan EKG takibi yapılmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz, 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 ofloksasin'in, S (-) enantiomeridir.

Etki mekanizması

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

FK/FD (Farmakokinetik/Farmakodinamik) ilişkisi

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

Antibakteriyel spektrumu

Direnç oranları coğrafik olarak ve seçilen suş için zamana bağlı olarak değişebilir ve direnç paternleri için lokal bilgiler, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Aşağıdaki bilgiler Ağustos 2012 itibariyle Avrupa harmonizasyon verilerini yansıtmaktadır.

Genellikle Duyarlı Türler
<i>Aerobik Gram -pozitif bakteriler</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> C ve G grubu streptokoklar <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>
<i>Anaerobik bakteriler</i> <i>Peptostreptococcus</i>
<i>Diğer</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Gelişen direncin problem oluşturabileceği türler
<i>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)* Koagülaz-negatif <i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Aerobik Gram-negatif bakteriler</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <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*ların levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlara karşı direnç gösterme olasılığı çok yüksektir.

Direnç Mekanizması

Levofloksasine direnç, tip II topoizomeras, DNA giraz ve topoizomeras IV hedef bölge mutasyonlarıyla, aşamalı bir süreç sonucunda kazanılır. Permeasyon bariyeri (*Pseudomonas aeruginosa*'da sıkıdır) 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 antibakteriyal ilaç sınıfları ile arasında çapraz direnç yoktur.

Duyarlılık için sınır değerleri

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

Levofloksasin için EUCAST klinik MİK sınır değerleri (versiyon 10.0, 2020-01-01):

Patojen	Duyarlı	Dirençli
Enterobacterales	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negatifstaphylococci	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupları A,B,C,G	≤0,001 mg/L	>2 mg/L

<i>Haemophilus. influenzae</i>	≤0,06 mg/L	>0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola ve urinae</i> ²	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
PK-PD Türe özgü olmayan sınır değerleri	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
¹ : Sadece komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları		
² : Duyarlılık, siprofloksasin duyarlılığından çıkarılabilir		

Bireysel türlerin kazanılmış direncinin yaygınlığı, konuma göre ve zaman içinde değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, özellikle şiddetli enfeksiyonların yeterli tedavisi için direnç durumu hakkında yerel bilgi verilmelidir. En azından bazı enfeksiyonlardaki lokal direnç durumu nedeniyle levofloksasinin etkililiği sorgulanıyorsa, uzman görüşü alınmalıdır

5.2. Farmakokinetik 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. Günde tek veya iki doz 500 mg'ın alınmasından 48 saat sonra sabit duruma ulaşır.

Dağılım:

Tek doz ve tekrarlayan 500 mg dozunun uygulanmasından sonra, vücut dokularına yaygın dağılım gösteren levofloksasinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 100 L'dir. Levofloksasinin yaklaşık %30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:

Levofloksasinin bronşiyal mukozaya, epitel astar sıvısına, alveoler makrofajlara, akciğer dokusuna, deriye (kabarcık sıvısı), prostat dokusuna ve idrara nüfuz ettiği gösterilmiştir. Ancak levofloksasinin beyin omurilik sıvısına geçişi zayıftır.

Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az düzeyde metabolize olur, metabolitleri desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksittir. 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). Ekskresyonu 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:

Levofloksasin 50 ila 1.000 mg aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

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:

500 mg tek oral 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 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 her hangi 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 fertilité 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH:4.8)

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

LEBEL , aşağıdaki infüzyon solüsyonları ile uyumludur:

% 0,9 sodyum klorür çözeltisi

% 5 dekstroz çözeltisi

% 2,5 dekstroz, Ringer çözeltisi içinde

parenteral beslenme için hazırlanmış kombinasyon çözeltileri (amino asitler, karbonhidratlar, elektrolitler)

LEBEL, heparin veya alkali çözeltilerle (örn. sodyum hidrojen karbonat) karıştırılmamalıdır.

LEBEL, yukarıda belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Ambalajından çıkarıldıktan sonra oda ışığında 3 gün içerisinde, infüzyon flakonu açıldığında, 25°C'de 3 saat içinde tüketilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, klorbutil kauçuk tıpalı, flip -off serum kapaklı cam şişe

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

İnkılap Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14

34768 Ümraniye / İSTANBUL

Tel: 0 216 633 00 00

Fax: 0 216 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

221/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:13.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ