KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTILMASI, 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
  - Periferal nöropati
  - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlendiği 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.
- LEBEL'in de dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
  - Akut bakteriyel sinüzit
  - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEBEL 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong, tek çentikli, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

LEBEL film kaplı tablet levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut sinüzit

  *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae veya Moraxella catarrhalis'*in neden olduğu

- Kronik bronşitin akut alevlenmesi

Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae veya *Moraxella catarrhalis'*in neden olduğu

- Toplumda edinilmiş pnömoni

Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae (penisilin için MİK değeri ≥2 mikrog/mL olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila* veya *Mycoplasma pneumoniae'*nin neden olduğu

- Piyelonefrit dahil, komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları

*Escherichia coli'*nin neden olduğu akut piyelonefrit*; Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* veya *Pseudomonas aeruginosa'*nın neden olduğu

- Prostatit

Escherichia coli, *Enterococcus faecalis* ya da *Stapylococcus epidermidis*'in neden olduğu

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis'*in neden olduğu komplikasyonlu deri ve deri ekleri enfeksiyonları ve *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu apse, selülit, furonkül, impetigo, piyoderma, yara enfeksiyonlarının dahil olduğu komplikasyonsuz deri ve deri ekleri enfeksiyonları

- Şarbon inhalasyonu

Havaya karışmış *Bacillus antracis*'e maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi

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 günde bir veya iki kez uygulanır. Dozaj enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve ayrıca etken patojenin duyarlılığına bağlıdır.

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*)	**Tedavi süresi** (enfeksiyonun şiddetine göre)

Akut sinüzit**	Günde tek doz 500 mg	10-14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi**	Günde tek doz 250 – 500 mg	7-10 gün
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
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg veya tek doz / iki kez 500 mg	7-14 gün
Kronik bakteriyal prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

**Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.*
***Sadece oral kullanım için*

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

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 250mg**	**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 ambulatuvar peritoneal diyaliz ile birlikte)*	*sonra:* 125 mg/48 saat	*sonra:* 125 mg/24 saat	*sonra:* 125 mg/24 saat

**Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulatuvar 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)

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise dozaj ayarlamasına gerek yoktur. (Bkz. Bölüm 4.4, QT aralığının uzaması)

4.3. Kontrendikasyonlar
Aşağıda belirtilen durumlarda LEBEL (levofloksasin) kullanılmamalıdır:
- Levofloksasine veya LEBEL'in bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalar
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenler
- Hamilelik sırasında
- Emziren kadınlarda

Çocuklarda, büyümesi devam eden ergenlerde, hamilelik sırasında ve emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir çünkü - hayvan çalışmalarına dayanılarak - gelişmekte olan organizmanın gelişen kıkırdak dokusuna zarar verme riski tamamen göz ardı edilemez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Genel uyarılar
Edinilmiş direnç prevalansı, bazı bakteri türleri için ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik gösterebilir. Bu nedenle dirençle ilgili yerel verilere gereksinim vardır; özellikle ağır enfeksiyonlarda veya tedaviye yanıt alınamadığında, patojen izole edilerek mikrobiyolojik tanı konmalı ve patojenin duyarlılığına dair kanıt aranmalıdır.

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için LEBEL en uygun tedavi olmayabilir.
P. aeruginosa'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda kombine tedaviye ihtiyaç olabilir.

Levofloksasin akut bakteriyal sinüzitin ve kronik bronşitin akut alevlenmesinin tedavisinde, bu hastalıklar için bir uzman tarafından 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.

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 şüphe edilen MDSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

Tendinit ve tendon rüptürü, periferal 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 periferal 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, periferal 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.

Konvülsiyona eğilimli hastalar
Kinolonlar nöbet eşiğini düşürebilir ve nöbetleri tetikleyebilir. Diğer kinolonlarla olduğu gibi LEBEL bilinen 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. Bu psödomembranöz enterokolitin en ciddi formudur. Eğer psödomembranöz enterokolitten şüpheleniliyorsa, LEBEL tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Bu klinik durumda, bağırsak hareketlerini engelleyen ilaçlar kontrendikedir.

Tendinit ve tendon rüptürü:
Nadiren tendinit meydana gelebilir. En çok aşil tendonunu etkiler ve tendon rüptürüne yol açabilir. Tendinit ve tendon rüptürü (bazen bilateral olmak üzere) tedavinin başlangıcından sonraki 48 saat içinde oluşabilir; tedavinin bitmesinden sonraki birkaç aya kadar tendinit ve

tendon rüptürü vakaları bildirilmiştir. 60 yaş üzerindeki hastalarda, günlük 1000 mg'lık doz alan hastalarda ve kortikosteroid kullanan hastalarda, tendinit ve tendon rüptürü riski artar. Ayrıca, nakil yapılan hastalar artan tendinit riski altında olduğundan, bu popülasyonda florokinolonlar kullanıldığında dikkatli olunması önerilir. Yaşlı hastalarda günlük doz, kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalara LEBEL reçete edildiyse, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastalar doktorlarına danışmalıdırlar. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa, LEBEL tedavisi derhal kesilmeli ve etkilenmiş tendonun hareketsiz tutulması (immobilizasyon) şeklinde uygun tedavi başlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

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 başvurmalıdır.

Ağır bülloz reaksiyonlar:
Levofloksasin ile Stevens Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi ağır büllöz deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Herhangi bir deri ve/veya mukoza reaksiyonu ortaya çıkması halinde, hastaların tedaviye devam etmeden önce hemen doktorlarına başvurmaları gerekir.

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).

Disglisemi
Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile eşzamanlı tedavi gören diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemiyi içeren kan glukoz düzeyi bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir. Hipoglisemik koma olguları bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8)

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 akciğer 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 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, dirençli 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
Levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, başlangıcı hızlı olabilen duyusal veya duyusal-motor periferik nöropati bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Geri dönüşsüz bozuklukların gelişmesini önlemek için, eğer hasta nöropati semptomları yaşarsa, levofloksasin kullanımına son verilmesi gerekir.

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

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 dozunu takiben intihar düşüncelerine kapılma ve kendini tehlikeye atan davranışlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8). Hastada bu gibi reaksiyonlar gelişirse, levofloksasin kesilmeli 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
Epidemiyolojik çalışmalar, florokinolon kullanımından sonra özellikle yaşlı popülasyonda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış olduğunu bildirmektedir.

Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma hastalığı pozitif olan hastalarda, önceden aort anevrizması ve/veya aort diseksiyonu teşhisi konulan hastalarda, aort anevrizması ve diseksiyonu için diğer risk faktörlerini ya da predispozan durumları içeren hastalarda (örn. Marfan sendromu, vasküler Ehlers-Danlos sendromu, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, hipertansiyon, bilinen ateroskleroz) sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Magnezyum veya alüminyum veya demir veya çinko içeren ilaçlar, didanozin
İki veya üç değerli katyon içeren demir tuzları gibi preparatlar ya da magnezyum ve alüminyum içeren ilaçlar (örn. antasidler) ile birlikte uygulandığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından, bu ilaçlar LEBEL uygulanmasından en az iki saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).
Kalsiyum tuzları levofloksasinin oral emilimi üzerinde minimal etki gösterir.

Sukralfat
Sukralfat ile birlikte uygulandığında LEBEL'in biyoyararlanımı önemli oranda azalmaktadır. İki ilaç birlikte uygulanacaksa, sukralfat'ın LEBEL alınmasından en az iki saat sonra uygulanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

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 anlamlı olma ihtimali yoktur.

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

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

Besinler
Gıdalarla klinik olarak anlamlı etkileşimi olmadığından, LEBEL besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

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 kıkırdağa 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. Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik / toksikolojik veriler nedeniyle memedeki 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
LEBEL'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
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 8300'den fazla hastanın katıldığı klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 şok, anafilaktoid şok.
İlk dozdan sonra bile bazen anafilaktik ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Anoreksi
Seyrek: Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Hiperglisemi, hipoglisemik koma (Bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyon durumu, sinirlilik
Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyon ve paranoya ile birlikte), depresyon, ajitasyon, anormal rüyalar, kabuslar
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik
Yaygın olmayan: Somnolans, tremor, tat duyusunda bozukluk (disguzi) Seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar (Bkz. Bölüm 4.4),
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Duyusal ve duyusal-motor periferik nöropati (Bkz. Bölüm 4.4), diskinezi, ekstrapiramidal bozukluk, tat duyusu kaybı (aguzi), koku duyusu kaybı (anosmi) dahil koku alma bozuklukları (parosmi), senkop, benign intrakranial hipertansiyon

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma
Bilinmiyor: Geçici görme kaybı, üveit (Bkz. Bölüm 4.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo
Seyrek: Kulak çınlaması
Bilinmiyor: İşitme yeteneğinde bozulma, işitme kaybı

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi, palpitasyon
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Kalp durmasıyla sonuçlanabilen Torsade de pointes, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (Bkz. bölüm 4.4, QT aralığı uzaması ve Bölüm 4.9)

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Bronkospazm, alerjik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare, kusma, bulantı
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi, flatulans, konstipasyon
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Hemorajik diyare -çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit (Bkz. Bölüm 4.4) dahil, enterokolite işaret edebilir, pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar
Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST alkalin fosfataz, GGT),)
Yaygın olmayan: Kanda bilirübin artışı
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Ağır karaciğer hasarı, sarılık
Primer olarak altta yatan ciddi hastalığı bulunan hastalarda levofloksasin ile bazen ölümcül olabilen akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4), hepatit.

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, hiperhidroz
Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu (Bkz. Bölüm 4.4), eritema multiforme, fotosensitivite reaksiyonu (Bkz. Bölüm 4.4), lökositoklastik vaskülit, stomatit.
Bazen ilk dozu takiben bile mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji
Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4) (Örneğin Aşil tendonunda gelişebilir), Myastenia Gravis'li hastalarda özel önem taşıyan kas güçsüzlüğü (Bkz. Bölüm 4.4 Myastenia Gravis'in şiddetlenmesi)
Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Rabdomiyoliz, tendon rüptürü (örn. Aşil tendonu) (Bkz. Bölüm 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 hastalıklar
Yaygın olmayan: Asteni Seyrek: Ateş
Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremiteler)

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
Belirtiler:
Hayvanlarda yapılan toksisite 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.

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

Tedavi:
Aşırı doz durumunda hasta dikkatle izlenmeli, QT aralığında uzama ihtimali olduğundan EKG takibi yapılmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir.
Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulatuvar 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 topoizomeraz IV üzerine etki yapar.

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
Aerobik Gram -pozitif bakteriler *Bacillus anthracis* *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı) *Staphylococcus saprophyticus* C ve G grubu streptokoklar *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes*
Aerobik Gram-negatif bakteriler *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* *Proteus vulgaris* *Providencia rettgeri*
Anaerobik bakteriler *Peptostreptococcus*
Diğer *Chlamydophila pneumoniae*

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

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

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

Levofloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Etki mekanizması nedeniyle genel olarak levofloksasin ve diğer antibakteriyal ilaç sınıfları ile arasında çapraz direnç yoktur.

Sınır değeri
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 (MİK testi -mg/l).
Levofloksasin için EUCAST klinik MİK sınır değerleri (versiyon 2.0, 2012-01-01):

Patojen	**Duyarlı**	**Dirençli**
Enterobacteriacae	≤1 mg/L	>2 mg/L
Pseudomonas spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
Acinetobacter spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
Staphylococcus spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
S. pneumoniae [1]	≤2 mg/L	>2 mg/L
Streptococcus A,B,C,G	≤1 mg/L	>2 mg/L
H. influenzae[2, 3]	≤1 mg/L	>1 mg/L
M. catarrhalis [3]	≤1 mg/L	>1 mg/L
Türe özgü olmayan sınır değerleri[4]	≤1 mg/L	>2 mg/L

1. Levofloksasin sınır değerleri yüksek doz tedavi ile ilişkilidir.
2. Düşük düzeyli florokinolon direnci (siprofloksasin MİK 0,12-0.5 mg/l) ortaya çıkabilir fakat bu direncin *H. influenzae.* ile gelişen solunum yolu enfeksiyonlarında klinik önemine ilişkin kanıt bulunmamaktadır
3. Duyarlı sınır değerleri üzerinde MİK değerine sahip suşlar çok nadirdir ya da bildirilmemiştir. Bu izolatlardan herhangi birinde yapılan tanıma ya da antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrarlanmalıdır ve sonuç doğrulanırsa izolat referans laboratuvarına gönderilmelidir. Güncel direnç sınır değeri üzerindeki MİK değerine sahip olduğu doğrulanmış izolatların klinik yanıt ile ilişkili kanıtı ortaya çıkana dek dirençli olarak bildirilmelidir.
4. Sınır değerleri oral 500 mg x 1 - 500 mg x 2 ve intravenöz 500 mg x 1 - 500 mg x 2 dozları için geçerlidir.

Direnç prevalansı coğrafik olarak ve seçilmiş türlerin zamanına göre değişebilir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde lokal direnç bilgisi gereklidir. Gerektiğinde, ilacın kullanımının en azından bazı enfeksiyonlarda sorgulandığı durumlarda lokal direnç prevalansı için uzman görüşü alınmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Oral yoldan verilen levofloksasin 1 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur. Mutlak biyoyararlanımı %100'dür Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.
Dağılım:
Levofloksasinin yaklaşık %30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.
Günde 500 mg çoklu doz levofloksasin ile göz ardı edilebilir bir birikim gözlenmiştir. Günde iki kez 500 mg uygulanmasının ardından az miktarda da olsa bir birikim bulunmaktadır.

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:
Bronşial Mukozaya, Epitelyal Mukus Sıvısına ve Alveaolar Makrofajlara Penetrasyon
Tek doz 500 mg p.o. dozdan sonra bronşial mukozada ve epitelyal mukus sıvısında maksimum levofloksasin konsantrasyonları sırasıyla 8,3 mikrog/mL ve 10,9 mikrog/mL olup mukozadan ve epitel mukus sıvısından seruma penetrasyon oranları sırasıyla 1,1- 1,8 ve 0,8- 3'tür. Bu düzeylere, sırasıyla, verildikten yaklaşık 1 saat veya 4 saat sonra ulaşılmıştır.

5 gün boyunca 500 mg ve 750 mg oral uygulamanın ardından, son uygulamadan 4 saat sonraki epitelyal mukus sıvısında ortalama konsantrasyonlar sırasıyla 9,94 mikrog/mL ve 22,12 mikrog/mL'dir. Alveolar makrofajda sırasıyla 97,9 mikrog/mL ve 105,1 mikrog/mL'dir.

Akciğer Dokusuna Penetrasyon
500 mg p.o. dozdan sonra akciğer dokusundaki maksimum levofloksasin konsantrasyonları 11,3 mikrog/g'dır ve bu düzeylere, verildikten yaklaşık 4-6 saat sonra ulaşılmış olup akciğer dokusundan plazmaya dağılım oranı 2-5'tir.

Bül Sıvısına Penetrasyon
3 gün boyunca 500 mg'lık dozun günde bir veya iki kez verilmesinden 2-4 saat sonra, bül sıvısı içinde sırasıyla 4,0 ve 6,7 mikrog/mL'lik maksimum levofloksasin konsantrasyonlarına ulaşılmış olup bül sıvısı/plazma oranı yaklaşık 1'dir.

Kemik Dokusuna Dağılım
Levofloksasin proksimal ve distal femurdaki kortikal ve süngerimsi dokuya penetrasyon oranları 0,1'den 3'e olmak üzere iyi şekilde penetre olur. 500 mg p.o.'nun ardından spongios proksimal femurdaki maksimum levofloksasin konsantrasyonu uygulamadan 2 saat sonra yaklaşık 15,1 mikrog/g'dır.

Serebro-Spinal Sıvıya Penetrasyon
Levofloksasinin serebro-spinal sıvıya geçişi düşüktür.

Prostat dokusuna dağılım
Günde 3 kez oral 500 mg levofloksasin uygulanmasından sonra prostat dokusundaki konsantrasyon ortalama 2 saatten sonra 8,7 mikrog/g ve ortalama prostat/plazma konsantrasyonu 1,84'dür.

İdrardaki Konsantrasyonu
150 mg, 300 mg veya 500 mg'lık oral tek dozdan sonra levofloksasinin ortalama idrar konsantrasyonları sırasıyla 44 mg/L, 91 mg/L ve 200 mg/L'dir.

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

Eliminasyon:
Levofloksasin oral ve intravenöz verilmesini takiben, plazmadan göreceli olarak yavaş elimine olur ($t_{½}$: 6 - 8 saat). Atılımı esas olarak renal yoldandır (verilen dozun >%85'i).
500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 175 ± 29,2 mL/dak.'dır.
750 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 143 ± 29,1 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:
150-600 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:

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 güvenlilik 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 topoizomeraz 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 PH 102
Hidroksipropil metil selüloz
Krospovidon
Sodyum stearil fumarat
Titanyum dioksit
Hipromelloz
Polietilen glikol

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, beyaz opak PVC/PE/PVDC-Al folyo blister ambalajda 7 film kaplı tablet.

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 Yönetmelikleri'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
(216)633 60 00
(216)633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
210/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.02.2007
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ