

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRILMASI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLLENMESİNİ 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 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.

• 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 750 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levofloksasin hemihidrat 768,69 mg (750 mg levofloksasin'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 25,25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

LEBEL 750 mg film kaplı tablet levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Toplumda edinilmiş pnömoni
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Yukarıda bahsedilen enfeksiyonlar için LEBEL 750 mg Film Kaplı Tablet, yalnızca bu enfeksiyonların ilk tedavisi için önerilen antibakteriyel maddelerin kullanılması uygun

olmadığı zaman kullanılmalıdır.

- Hastane kaynaklı (nozokomiyal) pnömoni

- Piyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)

İntravenöz levofloksasin ile ilk tedavi sırasında düzelme göstermiş olan hastalarda

LEBEL 750 mg Film Kaplı Tablet de tedavi sürecini tamamlamak için kullanılabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda, resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

Endikasyon	Günlük dozaj	Tedavi süresi
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 750 mg	5 gün
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz 750 mg	5 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
Pyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 750 mg	5 gün

Uygulama şekli:

Ağız yolundan alınır.

LEBEL çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Tabletler yemek sırasında veya yemek aralarında alınabilir. LEBEL'in emiliminin azalmasını önlemek için, demir tuzları, antasidler ve sukralfat uygulamasından 2 saat önce alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. *Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <50 mL/dakika) olan hastalarda dozaj

Normal Renal Fonksiyonda 24 saatte bir önerilen doz	Kreatinin klerensi 20-49 mL/dakika	Kreatinin klerensi 10-19 mL/dakika	Hemodiyaliz veya Kronik Ambulatuvar Peritoneal Diyaliz
750 mg	48 saatte bir 750 mg	Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500mg	Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg
500 mg	Başlangıç dozu 500 mg, sonra her 24 saatte bir 250 mg	Başlangıç dozu 500 mg, sonra her 48 saatte bir 250 mg	Başlangıç dozu 500 mg, sonra her 48 saatte bir 250 mg
250 mg	Doz ayarlaması gerekmez	Her 48 saatte bir 250mg. Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonunda doz ayarlaması gerekmez.	Doz ayarlaması ile ilgili bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

LEBEL pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

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 dayanarak - 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 bakteriyel 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, 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 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, 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 eşikini 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 eşikini 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 aşıl 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 danışmalılar. 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 başvurulmalıdır.

Ağır büllöz 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:

- Düzeltilememiş 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 olursa 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 duysal veya duysal-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 anthracis* duyarlılığı verilerini, hayvanlardaki deneysel verileri ve insanlardaki sınırlı verileri temel almaktadır. Tedaviyi uygulayan doktor, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası uzlaşi 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 dozunun 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 *Mycobacterium 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.

Yardımcı maddeler:

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

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 antiinflatuvar ilaçlar

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroid antiinflatuvar 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 fizyokimyasal 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 ($\geq 1/10$); 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 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, palpasyon

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 alkalın 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 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 topoizomera 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 itibarıyla 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>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>
<i>Anaerobik bakteriler</i> <i>Bacteroides fragilis</i>
Doğal olarak dirençli suşlar
<i>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</i> <i>Enterococcus faecium</i>

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

Direnç

Levofloksasine direnç, tip II topoizomeras, DNA giraz ve topoizomeras 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 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
---------	---------	----------

Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/L	>1 mg/L
Türe özgü olmayan sınır değerleri ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

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 Alveolar Makrofajlara Penetrasyon

Tek doz 500 mg p.o. dozdan sonra bronşial mukozada ve epitelyal mukus sıvısında maksimum levofloksasin konsantrasyonları sırasıyla 8,3 mikrogram/mL ve 10,9 mikrogram/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 mikrogram/mL ve 22,12 mikrogram/mL'dir. Alveolar makrofajda sırasıyla 97,9 mikrogram/mL ve 105,1 mikrogram/mL'dir.

Akciğer Dokusuna Penetrasyon

500 mg p.o. dozdan sonra akciğer dokusundaki maksimum levofloksasin konsantrasyonları 11,3 mikrogram/gram'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 mikrogram/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 mikrogram/gram'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 mikrogram/gram 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. 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. 750 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi $143 \pm 29,1$ 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 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 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz PH 102

Hidroksipropil metil selüloz

Krospovidon

Sodyum stearil fumarat

Opadry Y1 7000 White (titanyum dioksit, polietilen glikol, hipromelloz)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz opak PVC/PE/PVDC-Al Folyo Blister 7 ve 14 film kaplı tabletlik blister ambalajlarda.

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 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 / 71

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2007

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ