

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLOVESTA 250 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 250 mg levofloksasine eşdeğer levofloksasin hemihidrat 256.230 mg içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 13.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzünde "2", "50" çentik ile ayrılacak şekilde "250" baskısı ve diğer yüzünde "L" baskısı bulunan şeftali renginde ve oblong şeklinde film tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FLOVESTA duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Hastane kaynaklı (nozokomiyal) pnömoni: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, veya *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu hastane kaynaklı pnömoni;
- Toplum kökenli pnömoni (7-14 günlük tedavi rejimi): Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç-dirençli kökenler dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Toplum kökenli pnömoni (5 günlük tedavi rejimi): *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç-dirençli kökenler hariç), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Akut bakteriyel sinüzit (5 günlük ve 10-14 günlük tedavi rejimi): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Kronik bronşitin akut alevlenmesi: Metisiline-duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Komplikasyon yapmış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda
- Komplikasyon yapmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, veya *Streptococcus pyogenes* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda
- Kronik bakteriyel prostatit: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* veya metisilin-duyarlı *Staphylococcus epidermidis*'in etken olduğu kronik bakteriyel prostatit
- Komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları (5 günlük tedavi rejimi): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, veya *Proteus mirabilis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları (10 günlük tedavi rejimi): *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, veya *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin etken olduğu hafif-orta enfeksiyonlarda.
- Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonları: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, veya *Staphylococcus saprophyticus* kökenlerinin etken olduğu hafif-orta enfeksiyonlarda.
- Akut Pyelonefrit (5 veya 10 günlük tedavi rejimi): Eşlik eden bakteriyemi dahil *Escherichia coli* kökenli enfeksiyonlarda.
- İnhalasyon Şarbon (maruz kalma sonrası): *Bacillus anthracis* ile kontamine havaya maruz kalmayı takiben hastalık sıklığını ya da ilerlemesini azaltmak için inhale şarbon tedavisinde (maruz kalma sonrası). 28 günü geçen sürede FLOVESTA'nın güvenilirliğini gösteren çalışma yapılmamıştır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FLOVESTA günde tek doz olarak önerilmektedir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır.

Tedavi süresi hastalığın gidişine bağlı olarak değişir. Genel olarak tüm antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi FLOVESTA tedavisi de hastanın afebril olmasından veya bakteriyel eradikasyonun sağlanmasından sonra 48 - 72 saat daha sürdürülmelidir.

FLOVESTA'nın aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

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

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi süresi
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	10-14 gün 5 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7 gün
Toplum kökenli pnömoni	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	7-14 gün 5 gün
Nozokomiyal pnömoni	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
Akut Piyelonefrit dahil, komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg Günde tek doz 750 mg	10 gün 5 gün
Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg	3 gün
Kronik bakteriyel prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Komplikasyon yapmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Komplikasyon yapmış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
İnhale Şarbon (Maruz kalma sonrası), yetişkinlerde	Günde tek doz 500 mg	60 gün

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

FLOVESTA çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Doz ayarlaması için, gerektiğinde tabletler bölünebilir. Tabletler yemek sırasında veya yemek aralarında alınabilir.

FLOVESTA'nın emiliminin azalmasını önlemek için, demir tuzları, antasidler ve sukralfat uygulamasından 2 saat önce alınmalıdır (4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümüne bakınız).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

	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 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:

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

Pediyatrik popülasyon:

FLOVESTA pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonları

FLOVESTA levofloksasine, kinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FLOVESTA uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

FLOVESTA'nın pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda, hamile kadınlarda ve emziren annelerde güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

İmmatür sıçanlarda ve köpeklerde FLOVESTA'nın oral ve intravenöz uygulamaları osteokondrozis insidansını arttırmıştır. Diğer fluorokinolonlar da yük taşıyan eklemlerde benzer erozyonlar ve değişik immatür hayvan türlerinde artropatinin diğer işaretlerini oluşturmuşlardır.

FLOVESTA'yı da içeren kinolon alan hastalarda konvülziyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakaniyal basınç artışına ve SSS stimülasyonuna (tremor, huzursuzluk, anksiyete,

konfüzyon, halüsinasyon, paranoya, depresyon, kabus görme, uykusuzluk ve nadiren de intihar düşünce ve girişimleri gibi) neden olabilirler.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi FLOVESTA da SSS hastalığı olduğu bilinen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

FLOVESTA ile diğer kinolonlarla olduğu gibi ciddi ve bazen fatal hipersensitivite ve/veya anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Deri döküntüsü veya hipersensitivitenin herhangi bir belirtisi ortaya çıktığında FLOVESTA kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.

FLOVESTA'yı da içeren hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz enterokolit bildirilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla yapılan tedavi normal kolon florasını değiştirmekte clostridia'nın aşırı çoğalmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar, *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin primer nedeni olduğunu göstermiştir. Hafif vakalarda ilacın kesilmesi yeterli olurken orta derecede ve ciddi vakalarda sıvı, elektrolit, protein desteği ve *Clostridium difficile*'ye etkili bir antibakteriyel ajan verilmesi gerekebilir.

FLOVESTA'yı da içeren kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedavi gerektirebileceği veya uzamış malüliyete neden olabileceği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında riskin özellikle yaşlı ve eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü FLOVESTA içeren kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse FLOVESTA tedavisi sonlandırılmalıdır.

Genel: FLOVESTA diğer kinolonlara göre daha çözünebilir olduğu halde idrardaki yoğunlaşmayı engellemek için hastalar yeterince hidrate edilmelidir. Böbrek yetmezliği durumunda FLOVESTA dikkatle uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi <50 mL/dak. olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.(Bkz. 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli)

Bu sınıfa ait ilaç kullanan hastalarda direkt güneş ışınlarına maruz kalmaları durumunda ılımlıdan ciddiye kadar fototoksisite reaksiyonları gözlenmiştir. Güneş ışınlarına aşırı maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte FLOVESTA ile yapılan klinik çalışmalarda fototoksisite hastaların %0.1'inden daha azında gözlenmiştir. Eğer fototoksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi FLOVESTA SSS hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Risk faktörlerinin varlığı durumunda konvülziyon eşliğini düşürebilir.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi diyabetik hastalarda özellikle eşzamanlı oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi alanlarda kan glikoz düzeylerinde bozulmalar-septomatik hiper veya hipoglisemi gözlenmiştir. Eğer FLOVESTA tedavisi alan bir hastada hipoglisemi ortaya çıkarsa FLOVESTA derhal kesilmelidir.

Her güçlü antimikrobiyal ilaçta olduğu gibi organ sistem (renal, hepatik ve hemapoetik) fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Demir tuzları, çinko içeren multivitaminler, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler ve sukralfat:

Demir tuzları, çinko içeren multivitaminler, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler ve sukralfat ile FLOVESTA birlikte alındığında, FLOVESTA'nın emilimi belirgin şekilde azaldığından bu ilaçlar, FLOVESTA uygulanmasından en az iki saat önce veya iki saat sonra uygulanmalıdır.

Teofilin:

FLOVESTA ile teofilin arasında bir etkileşim bildirilmemiştir. Diğer kinolonlarla teofilin düzeylerinde artış saptandığı için FLOVESTA ile birlikte kullanımında teofilin düzeyleri izlenmelidir.

Varfarin:

FLOVESTA ile varfarin arasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Bununla birlikte FLOVESTA varfarinin birlikte kullanımı esnasında protrombin zamanı ve kanama belirtileri açısından hastalar izlenmelidir.

Siklosporin:

FLOVESTA ve siklosporinin birlikte kullanımı esnasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Digoksin:

FLOVESTA ve digoksinin birlikte kullanımı esnasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Probenesid ve simetidin:

FLOVESTA, probenesid veya simetidinle birlikte kullanımı esnasında FLOVESTA'nın EAA (Eğri Altında kalan Alan) ve yarılanma ömrü sırasıyla %27-38 ve %30 daha yüksek, kreatinin klerensi de %21-35 daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen FLOVESTA'nın probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar:

Nonsteroidal antiinflamatuar bir ilacın, FLOVESTA'yı da içeren kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşiğinde düşme riski artabilir.

Antidiyabetik ilaçlar:

Kinolonlar ve antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı esnasında hiperglisemi ve hipoglisemi bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımlarında kan şekeri düzeyleri izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

FLOVESTA ile böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

FLOVESTA ile pediyatrik hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım:**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

FLOVESTA hamilelikte sadece anneye sağlanması beklenen yarar fetusta neden olabileceği olası zararlardan daha fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

FLOVESTA anne sütünde ölçülmemiştir. Ofloksasinle ilgili verilere dayanarak FLOVESTA'nın da anne sütüne geçebileceği öngörülebilmektedir. Ciddi potansiyel yan etkiler nedeniyle emziren annelerde emzirmenin mi yoksa ilacın mı kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

FLOVESTA'nın fertilite, embriyotoksosite ve peri / post natal fonksiyonlar üzerine olan toksisite potansiyeli, oral uygulama ile sıçanlar üzerinde, ayrıca tavşanlar üzerinde de embriyotoksosite potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

FLOVESTA'nın fertilite üzerine bir etkisi görülmemiştir. Fetus üzerinde büyümenin gecikmesi etkisi gözlenmiştir. Teratojenik etki ise görülmemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLOVESTA baş dönmesi ve sersemlik gibi nörolojik yan etkilere neden olabileceğinden araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir :

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan : Mantar enfeksiyonu (ve diğer dirençli mikroorganizmaların proliferasyonu)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Lökopeni, eozinofili
Seyrek : Trombositopeni, nütropeni
Çok seyrek : Agranülositoz
Bilinmiyor : Pansitopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek : Anafilaktik şok (anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozu takiben gelişebilir)
Bilinmiyor : Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan : Anoreksi
Çok seyrek : Hipoglisemi (özellikle diyabet hastalarında)

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan : Uykusuzluk, sinirlilik
Seyrek : Psikotik bozukluk, depresyon, konfüzyonel durum, ajitasyon, anksiyete
Çok seyrek : İntihar düşünce veya davranışları dahil kendine zarar verme ile seyreden psikotik reaksiyonlar, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Baş dönmesi, baş ağrısı, sersemlik hali
Seyrek : Konvülsiyon, titreme, parestezi
Çok seyrek : Duyusal veya sensori-motor periferik nöropati, tat ve koku duyu bozuklukları

Göz hastalıkları:

Çok seyrek : Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan : Vertigo
Çok seyrek : Duyma bozukluğu
Bilinmiyor : Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek : Taşikardi
Bilinmiyor : Elektrokardiyogramda QT aralığında uzama

Vasküler hastalıklar:

Seyrek : Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek : Bronkospazm, nefes darlığı
Çok seyrek : Alerjik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın : Diyare, bulantı

Yaygın olmayan : Kusma, karın ağrısı, dispepsi, şişkinlik, konstipasyon

Seyrek : Kanlı ishal (çok seyrek karşılaşılan psödomembranöz kolit de dahil olmak üzere bir enterokolitin belirtisi olabilir.)

Hepatobilier hastalıklar:

Yaygın : Karaciğer enzim düzeylerinde (ALT, AST, alkalen fosfataz, GGT) artış

Yaygın olmayan : Kan bilirubin düzeylerinde artış

Çok seyrek : Hepatit

Bilinmiyor : Başlıca tedavi öncesinde ciddi rahatsızlıkları olan hastalarda olmak üzere akut karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere sarılık ve ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan : Deri döküntüsü, kaşıntı

Seyrek : Ürtiker

Çok seyrek : Anjionörotik ödem, fotosensitivite reaksiyonları

Bilinmiyor : Toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, aşırı terleme (Mukokütanöz reaksiyonlar bazen ilk dozu takiben ortaya çıkabilir)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek : Tendinit (ör; Aşil tendonu) dahil olmak üzere tendon rahatsızlıkları, eklem ağrısı, kas ağrısı

Çok seyrek : Tendon rüptürü, bu istenmeyen etki tedavinin ilk 48 saati içinde ve bilateral olarak ortaya çıkabilir, kas zayıflığı myastenia gravis hastalarında önemlidir)

Bilinmiyor : Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan : Serum kreatininde artış

Çok seyrek : Akut böbrek yetmezliği (örneğin interstisyel nefrite bağlı olarak)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın : Asteni

Çok seyrek : Ateş

Bilinmiyor : Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremitelerdeki ağrıları dahil olmak üzere)

Florokinolon kullanımına bağlı olarak bildirilen diğer istenmeyen etkiler içinde;

- ekstrapiramidal semptomlar ve diğer kas koordinasyon bozuklukları,
- aşırı duyarlılık vaskülit,
- porfirisi olan hastalarda porfiri atakları sayılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır. Çeşitli türlere ait juvenil dönemdeki hayvanlarda levofloksasin dahil kinolonlar artropati ve osteokondrosise neden olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına dayanarak FLOVESTA'nın akut aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif kasılmalar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukoza erezyonları gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları beklenmelidir.

Akut aşırı doz durumunda gastrik lavaj gözönüne alınmalı, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir. Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz, FLOVESTA'nın vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidodu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC kodu: J01M A12

FLOVESTA'nın bakterisidal etkisi, diğer florokinolonlarda olduğu gibi, bakterilerin deoksiribonükleik asit (DNA) giraz enzimini inhibe ederek gerçekleşir.

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.

İn vitro olarak FLOVESTA'nın aşağıda belirtilen patojenlere etkin olduğu gösterilmiştir.

Gram-pozitif aerob: *Enterococcus faecalis** (çok sayıda suşu sadece orta derecede duyarlıdır), *Staphylococcus aureus** (metisiline duyarlı suşlar)*, *Staphylococcus epidermidis** (metisiline duyarlı), *Staphylococcus saprophyticus**, *Streptococcus pneumoniae* (çok ilaca dirençli suşlar dahil [MDRSP[#]])* , *Streptococcus pyogenes**. *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (Grup C/F), *Streptococcus* (Grup G), *Streptococcus agalactiae* , *Streptococcus milleri*, Viridans grup *streptococci*

[#]MDRSP (çok ilaca dirençli *Streptococcus pneumoniae*) izolatları, penisilin (MİK 2µg/ml), 2. kuşak sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim sülfametoksazolden 2 veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olan suşları kapsamaktadır.

Gram-negatif aerob: *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *H. parainfluenzae**, *Klebsiella pneumoniae**, *Legionella pneumophila**, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis**, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**. *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koser*, *itrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*,

Pantoea (Enterobacter) agglomerans, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*

Gram-pozitif anaerob: *Clostridium perfringens*

Diğer mikroorganizmalar: *Chlamydia pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**

FLOVESTA'nın *Bacillus anthracis*'e karşı etkinliği, hem in vitro hem de in vivo olarak kanıtlanmıştır.

* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

FLOVESTA'nın oral ve intravenöz yoldan uygulanmasının farmakokinetiğinde önemli bir fark bulunmamaktadır, bu nedenle oral yolla uygulamanın birinden diğere geçiş yapılabilmektedir.

Emilim:

Oral yoldan uygulanan FLOVESTA gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir.

Oral uygulamadan sonra serum doruk konsantrasyonlarına ortalama 1 saat içinde ulaşılır. FLOVESTA'nın 500 veya 750 uygulanmasından 48 saat sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %99'dur. 50-600mg doz aralığında FLOVESTA doğrusal bir farmakokinetik izler. FLOVESTA'nın yiyeceklerle birlikte alınması doruk kan konsantrasyonlarını %14 oranında azaltır ve doruk kan konsantrasyonlarına ulaşma süresini de yaklaşık 1 saat geciktirir. Bununla birlikte FLOVESTA yemeklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

FLOVESTA'nın tek doz ve 500 veya 750 mg çoklu dozlarının uygulanmasının ardından ortalama dağılım hacmi 74-112 L'dir. FLOVESTA vücut dokularına yaygın bir dağılım gösterir. FLOVESTA akciğer dokusuna da iyi penetre olur ve tek doz uygulanmasının ardından akciğer doku konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarının 2-5 katına ulaşır. FLOVESTA serum proteinlerine yaklaşık %24-%38 oranında ve esas olarak albümine bağlanır.

Biyotransformasyon:

FLOVESTA çok az oranda metabolize olur ve esas olarak idrarda değişmemiş halde bulunur. Oral uygulamayı takiben yaklaşık olarak uygulanan dozun %87'si 48 saat içinde idrarda değişmemiş ilaç olarak saptanır. Uygulanan dozun %5'den daha azı metabolitleri halinde idrarda saptanır.

Eliminasyon:

FLOVESTA büyük oranda değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan FLOVESTA'nın ortalama terminal plazma yarı-ömrü 6-8 saat arasında bulunmuştur. Ortalama total vücut klerensi ve renal klerensi sırasıyla yaklaşık olarak 144-226 mL/dak. ve 96 mL/dak. olarak saptanmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

FLOVESTA'nın yaşlı ve genç hastalardaki farmakokinetiğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. FLOVESTA dozunun tek başına yaşa göre ayarlanması gerekmemektedir.

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında FLOVESTA'nın farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

FLOVESTA'nın klerensi ve plazma eliminasyon yarı-ömrü, böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <500 mL/dak.) anlamlı olarak azalmıştır ve bu hastalarda birikimi önlemek için doz ayarlaması gerekmektedir. Hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz FLOVESTA'nın vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır. FLOVESTA'nın çok sınırlı metabolizasyonuna dayanarak farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinde etkilenmediği düşünülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Letal doz 50 (LD50) değerleri fare ve sıçanlarda 1500 - 2000mg/kg olarak saptanmıştır. Tedaviye reaksiyon olarak lokomotor aktivitede azalma, salivasyonda artma, pitosis ve solunum depresyonu gözlenmiştir. Daha yüksek dozlarda tremor ve konvülsiyonları takiben ölüm meydana gelmiştir. Maymunlara oral yoldan 500mg/kg dozunun uygulanmasının, kusma dışında bir etkisi olmamıştır.

Tekrarlayan dozlarda toksisite

Sıçanlar ve maymunlar üzerinde, bir ay ve altı ay süreyle yapılan çalışmalarda yan etki gözlenmeme doz düzeyi sıçanlarda 20mg/kg/gün, maymunlarda 62mg/kg/gün olarak bulunmuştur.

Genotoksisite:

FLOVESTA bakteriyel veya memeli hücrelerinde gen mutasyonuna neden olmamaktadır. Ancak, hamster cinsi kemirgenlerin akciğer hücrelerinde kromozom anomalilerine yol açtığı in vitro olarak, metabolik aktivasyon yokken, 100 µg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda gösterilmiştir. İn vitro testlerde mutajenik toksisite gösterilmemiştir.

Fototoksik potansiyel:

Farelerde yapılan çalışmalar, oral ve intravenöz uygulamadan sonra levofloksasinin yalnızca çok

yüksek dozlarda fototoksik aktivitesinin olduğunu göstermiştir. Levofloksasin fotomutajenite deneylerinde genotoksik potansiyel göstermemiştir ve fotokarsinojenite deneylerinde tümör gelişimini azaltmıştır.

Karsinojenik potansiyel

Sıçanlar üzerinde 10, 30 ve 100mg/kg/gün oral dozlarında yapılan 2 yıl süreli çalışmalarda karsinojenik potansiyel gösterilmemiştir.

Eklemler üzerine toksisite

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi, FLOVESTA'nın de eklem kıkırdakları üzerine etkisi (blister ve kavite oluşumu) olduğu sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular genç hayvanlarda daha belirgin gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Susuz kolloidal silika
Krospovidon
Hipromelloz 15 cps
Sodyum stearil fumarat

Film Kaplama:

Instacoat Universal Peach

- Hipromelloz 6 cps
- Titanyum dioksit
- Makrogol
- Kırmızı demir oksit
- Sarı demir oksit
- Talk

6.2. Geçimsizlik

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/PVDC/Al folyo blister ambalajda 7 film 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biovesta İlaçları Limited Şirketi
Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok 4. Kat
1.Levent- İSTANBUL
Tel no: 0 212 324 27 53
Faks no: 0 212 324 27 54

8. RUHSAT NUMARASI

131/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.07.2011
Ruhsat yenileme tarihi: --/--/----

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

--/--/----