

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVOFİX 750 mg film tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Levofloksasin Hemihidrat 768,45 mg (750 mg levofloksasine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film Tablet.

Beyaz renkte, oblong, bikonveks film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

LEVOFİX 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 pnömonilerde.

- Toplum kökenli pnömoni:

Streptococcus pneumoniae (çoklu-ilaç-dirençli kökenler hariç), Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Akut bakteriyel sinüzit:

Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae 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

- Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (abse, selülit, fronkül, impetigo, piyoderma, yara enfeksiyonlarının dahil):

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'in etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Kronik bakteriyel prostatit:

Escherichia coli, *Enterococcus faecalis* veya *Staphylococcus epidermidis*'in (metisiline duyarlı) etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonlarında (hafif ve orta şiddette):

Enterococcus faecalis, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* veya *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları:

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* veya *Staphylococcus saprophyticus*'un etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Akut piyelonefrit

Escherichia coli'nin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- *Bacillus anthracis* ile kontamine havaya maruz kalmayı takiben hastalık sıklığını ya da ilerlemesini azaltmak için inhale şarbon tedavisinde (maruz kalma sonrasında). Yetişkinlerde 28 günden fazla kullanım için klinik bir çalışma yapılmamıştır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

LEVOFİX 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 LEVOFİX tedavisi de hastanın afebril olmasından veya bakteriyel eradikasyonun sağlanmasından sonra 48 - 72 saat daha sürdürülmelidir.

LEVOFİX'in 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 750 mg | 5 gün |
| | Günde tek doz 500 mg | 10-14 gün |
| Toplum kökenli pnömoni | Günde tek doz 750 mg | 5 gün |
| | Günde tek doz 500 mg | 7-14 gün |
| Nozokomial pnömoni | Günde tek doz 750 mg | 7-14 gün |
| Komplikasyon yapmış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları | Günde tek doz 750 mg | 7-14 gün |
| Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonu | Günde tek doz 500 mg | 7-10 gün |
| Kronik bakteriyel prostatit | Günde tek doz 500 mg | 28 gün |
| Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonu veya akut piyelonefrit | Günde tek doz 750 mg | 5 gün |
| | Günde tek doz 250 mg | 10 gün |
| Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu | Günde tek doz 250 mg | 3 gün |
| Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi | Günde tek doz 500 mg | 7 gün |
| İnhale şarbon tedavisi (maruz kalma sonrası, > 50 kg ve ≥ 6 ay) | Günde tek doz 500 mg | 60 gün |

Uygulama şekli:

LEVOFİX çığnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Doz ayarlaması için, gereğinde tabletler bölünebilir. Tabletler yemek sırasında veya yemek aralarında alınabilir. LEVOFİX emiliminin azalmasını önlemek için, demir tuzları, antasidler ve sukralfat uygulamasından 2 saat önce alınmalıdır (İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ bölümüne bakınız).

Ağız yolundan alınır.

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 ile birlikte |
|---|---|---|---|
| 750 mg | 48 saatte bir 750 mg | Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg | Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg |
| 500 mg | Başlangıç dozu 500 mg ve sonra her 24 saatte bir 250 mg | Başlangıç dozu 500 mg ve sonra her 48 saatte bir 250 mg | Başlangıç dozu 500 mg ve sonra her 48 saatte bir 250 mg |
| 250 mg | Doz ayarlaması gerekmez | 48 saatte bir 250 mg | İlgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. |

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

LEVOFİX pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonları

LEVOFİX bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya kinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LEVOFİX pediatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda, hamile kadınlarda ve emziren annelerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

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

LEVOFİX de dahil kinolon alan hastalarda konvülsiyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakraniyal 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 LEVOFİX SSS hastalığı olduğu bilinen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

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

LEVOFİX de dahil 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.

LEVOFİX de dahil kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilecek veya uzamış malüliyete neden olabildiği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında riskin özellikle yaşlı ve eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü LEVOFİX de dahil kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse LEVOFİX tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Genel:

LEVOFİX diğer kinolonlara göre daha çözünebilir olduğu halde idrardaki yoğunlaşmayı engellemek için hastalar yeterince hidrate edilmelidir.

Böbrek yetmezliği durumunda LEVOFİX dikkatle uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi <50 mL/dak. olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir (Bkz. DOZAJ ve UYGULAMA).

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 LEVOFİX ile yapılan klinik çalışmalarda fototoksisite hastaların %0.1'inden daha azında gözlenmiştir. Eğer fototoksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEVOFİX SSS hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Diğer risk faktörleriyle birlikte konvülsiyon eşiğini düşürebilir.

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

LEVOFİX 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.

Her güçlü antimikrobiyal ilaçta olduğu gibi organ, sistem (renal, hepatik ve hematopoetik) 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 LEVOFİX birlikte alındığında, LEVOFİX'in emilimi belirgin şekilde azaldığından bu ilaçlar, LEVOFİX uygulanmasından en az iki saat önce veya iki saat sonra uygulanmalıdır.

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

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

Siklosporin: LEVOFİX ve siklosporinin birlikte kullanımı esnasında siklosporin düzeyinde artış bildirilmiştir ancak birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Digoksin: LEVOFİX ve digoksinin birlikte kullanımı esnasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Probenesid ve simetidin: LEVOFİX, probenesid veya simetidin ile birlikte kullanımı esnasında LEVOFİX'in 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 LEVOFİX'in probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir.

Non-steroidal antiienflamatuvar ilaçlar: Nonsteroidal antiienflamatuvar bir ilacın, LEVOFİX de dahil kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşliğinde düşme riski artabilir.

Antidiyabetik ilaçlar: Kinolonlar ve antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı esnasında hiperglisemi ve hipoglisemi bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımlarında kan şekere düzeyleri izlenmelidir.

QT aralığı uzamasına neden olduğu bilinen ilaçlar: LEVOFİX diğer florokinolonlarda olduğu gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla (örneğin sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepressanlar, makrolidler) eş zamanlı olarak kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvar ya da teşhis testleri ile etkileşimler: LEVOFİX *Mycobacterium tuberculosis*'in üremesini inhibe edebildiğinden, tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı-negatif sonuçlara neden olabilir. LEVOFİX de dahil olmak üzere bazı florokinolonlar, immunoserolojik yöntemlere dayalı kitler ile yapılan idrarda opiat testlerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle pozitif opiat sonuçlarının daha özgün metotlar ile doğrulanması gerekebilir.

Besinler: Klinik olarak anlamlı etkileşim olmadığından LEVOFİX besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım:

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEVOFİX'in 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. Tedavi süresince etkin doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması önerilir.

Gebelik dönemi

LEVOFİX hamilelikte sadece anneye sağlaması beklenen yarar fetusta neden olabileceği olası zararlardan daha fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

LEVOFİX anne sütünde ölçülmemiştir. Ofloksasinle ilgili verilere dayanarak LEVOFİX'in de anne sütüne geçebileceği öngörülebilir. Ciddi potansiyel yan etkiler nedeniyle emziren annelerde emzirmenin mi yoksa ilacın mı kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

LEVOFİX'in fertilite üzerine bir etkisi görülmemiştir. Fetus üzerinde intrauterin gelişme geriliği gözlenmiştir. Teratojenik etki ise görülmemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEVOFİX'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir. Ancak, bazı yan etkilerin hastaların konsantrasyon, refleks ve reaksiyon yeteneklerini azaltabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler (sıklık ve şiddet)

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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

Metabolizma bozuklukları

Çok seyrek: Hipoglisemi (özellikle diyabet hastalarında)

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Anksiyete, depresyon, psikotik reaksiyonlar, ajitasyon

Çok seyrek: Hallüsinasyonlar, kendine zarar verme ile seyreden psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uykusuzluk

Seyrek :Uyuşma, titreme, konfüzyon, konvülsiyon

Çok seyrek :Hipoastezi, görme ve duyma bozuklukları, tat ve koku bozuklukları

Kardiyak bozukluklar

Seyrek : Taşikardi

Bilinmeyen: QT aralığında uzama

Vasküler bozukluklar

Seyrek: Hipotansiyon

Çok seyrek: Şok

Solunum sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Seyrek: Bronkospazm/nefes darlığı

Çok seyrek: Alerjik pnomoni

Hematolojik bozukluklar

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranulositoz

Bilinmeyen: Hemolitik anemi, pansitopeni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, ishal, karaciğer enzimlerinde (ALT, AST) yükselme

Yaygın olmayan: İştahsızlık, kusma, karın ağrısı, dispepsi, bilirubinde artış

Seyrek: Kanlı ishal (nadiren psödomembranöz kolit)

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, deri döküntüsü

Seyrek: Kızarıklık

Çok seyrek: Fotosensitivite

Bilinmeyen: Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, eritema multiforme

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Eklem ağrısı, kas ağrısı, tendon iltihabı

Çok seyrek: Tendon kopması, kas yorgunluğu

Bilinmeyen: Rabdomiyoliz

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Serum kreatininde artış

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

Diğer:

Yaygın: Asteni, mantar ve diğer dirençli mikroorganizmaların üremesinde artış

Çok seyrek: Ateş, anafilaksi benzeri reaksiyon

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği 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 LEVOFİX'in akut aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif kasılmalar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukoza ıreyonları gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları beklenmelidir.

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

LEVOFİX'in özel bir antidodu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC kodu: J01MA12

LEVOFİX'in 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 LEVOFİX'in aşağıda belirtilen patojenlere karşı etkili 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) koseri* , *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**.

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

* Etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

LEVOFİX 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:

LEVOFİX büyük oranda değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan LEVOFİX'in 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.

Doęrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

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

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında LEVOFİX'in farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

LEVOFİX'in klerensi ve plazma eliminasyon yarı-ömrü, böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <50 mL/dak.) anlamlı olarak azalmıştır ve bu hastalarda birikimi önlemek için doz ayarlaması gerekmektedir. Hemodiyalizin ve sürekli ambulator peritoneal diyalizin LEVOFİX'in vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır. LEVOFİX'in çok sınırlı metabolizmasına dayanarak farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinde etkilenmediği düşünülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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.

Mutajenik toksisite

LEVOFİX 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.

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, LEVOFİX'in 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

Krospovidon

Prejelatinize nişasta

Kolloidal silikon dioksit

Talk

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlik

Preparatın yapılan preformülasyon, formülasyon ve stabilite incelemelerinde aktif madde-yardımcı maddeler-iç ambalaj materyalleri üçgeninde herhangi bir ters etkileşim gözlenmemiştir.

İlacın oral kullanım sonrası meydana gelebilecek tıbbi geçimsizlikleri ile ilgili olarak "İlaç Etkileşimleri" bölümünde detaylı bilgi verilmektedir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7 film tablet içeren, PVC-PVDC/Alüminyum folyo blister ambalaj malzemesiyle karton kutuda ambalajlanmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur. Gerekli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2/2

Tozkoparan Güngören / İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

224/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ