

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOREN 500 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 500 mg levofloksasine eşdeğer 512,46 mg levofloksasin hemihidrat içerir.

Yardımcı Maddeler:

Sodyum Stearil Fumarat.....13.34 mg

Boyar madde olarak kullanılan Tabcoat TC-Pembe içerisinde ;

Gün batımı sarısı (E110).....0,078 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Pembe renkli, oblong, bikonveks, kenarları düz, film kaplı, bir tarafı çentikli tabletler.

Doktorun, uygun gördüğü takdirde doz ayarlaması yapabilmesi için çentikli olarak basılmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İlaçlara dirençli bakteri gelişimini azaltmak ve levofloksasin ve diğer antibakteriyellerin etkinliğini sürdürebilmek için, levofloksasin sadece duyarlı ya da duyarlı olduğu düşünülen bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık bilgileri elde olduğunda, antibakteriyel tedaviye başlamak ya da değişiklik yapmak için bu bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip veriler yoksa bölgesel epidemiyolojik veriler ve duyarlılık paternleri tedavinin ampirik seçiminde rol oynayabilir.

LOREN erişkinlerde, aşağıda belirtilen duyarlı mikroorganizmalara bağlı hafif veya orta şiddetli enfeksiyonlarda endikedir:

- *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu akut bakteriyel sinüzitte,

- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde,
- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu nozokomiyal pnömonide. Klinik açıdan gerekli ek tedaviler uygulanmalıdır. Enfeksiyonun *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı olduğu saptandığında ya da şüphelenildiğinde anti-pseudomonal bir beta-laktam ile kombine tedavi önerilir.
- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Streptococcus pneumoniae* (çoklu ilaç direnci gösteren suşlar dahil*); *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*; *Chlamydia pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma pneumoniae*'nin neden olduğu toplumdan kazanılmış pnömonide. *Çoklu ilaç dirençli (MDR) suşlar aşağıdaki antibiyotiklerden iki ya da daha fazlasına dirençli olan suşlardır: penisilin (MİK \geq 2mcg/ml), ikinci kuşak sefalosporinler (ör.:sefuroksim), makrolidler, tetrasiklin ve trimetoprim/sulfametoksazol.
- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus pyogenes* ya da *Proteus mirabilis*'in neden olduğu komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında,
- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (hafif ve orta şiddette),
 1. Abse
 2. Selülit
 3. Fronkül
 4. Empetigo
 5. Pyoderma
 6. Yara enfeksiyonları
- *Enterococcus faecalis*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*'un (metisiline duyarlı) neden olduğu kronik bakteriyel prostatitte,
- *Enterococcus faecalis*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonlarında (hafif ve orta şiddette),
- *Escherichia coli*'nin neden olduğu akut pyelonefritte (hafif ve orta şiddette),
- *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Staphylococcus saprophyticus*'un neden olduğu komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları (hafif ve orta şiddette),
- *Bacillus anthracis*'in neden olduğu inhalasyona bağlı antraksta (karşılaşma sonrası). *Bacillus anthracis*'in solunum yolu ile alınmasından sonra hastalığın ilerlemesini ya da başkalarına bulaşmasını önlemek için. Levofloksasin insanlarda inhalasyona bağlı antraks bulaşımı sonrasında korunma amacı ile denenmemiştir. Ancak, insanlarda elde edilen plazma konsantrasyonları etkinlik konusunda fikir vermektedir.

Enfeksiyona yol açan organizmaların tespiti ve levofloksasine duyarlılıklarının saptanması için tedaviden önce uygun kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. Levofloksasin tedavisi

bu testlerin sonuçları bilinmeden başlanabilir; ancak, test sonuçları elde edildiğinde uygun tedavi seçilmelidir.

Bu gruptan diğer ilaçlarla olduğu gibi *Pseudomonas aeruginosa*, levofloksasin tedavisi sırasında oldukça hızlı direnç geliştirebilir. Tedavi sırasında aralıklı olarak kültür alınması ve duyarlılık testlerinin gerçekleştirilmesi patojenlerin antibiyotiğe duyarlılıklarının sürdüğünü göstereceği gibi aynı zamanda bakteri direnci gelişimi olasılığı ile ilgili de bilgi sağlayacaktır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

LOREN günde tek doz olarak uygulanır. Dozaj, enfeksiyon tipine, şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına göre ayarlanır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi hastalığın seyrine göre değişiklik gösterir. Genel olarak antibiyotiklerle tedavide olduğu gibi LOREN ile tedaviye hasta iyileştikten sonra ya da bakteriyel eradikasyona dair bir kanıt görüldükten sonra 48-72 saat daha devam edilmelidir.

Uygulama Şekli:

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

Antasitler, demir tuzları gibi maden tuzları, sukralfat, çinko içeren multivitaminler ve didanosin ile birlikte kullanıldığında LOREN'in emilimi azalabilir. Bunu önlemek için LOREN ile bu grup ilaçların alımları arasında en az 2 saat süre olmalıdır. (Bkz: "4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri")

LOREN'un böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir.

| Enfeksiyon ¹ | Günlük Dozaj | Uygulama Süresi ² |
|--|----------------------|------------------------------|
| Toplumdan kazanılmış pnömoni | Günde tek doz 500 mg | 7-14 gün |
| Toplumdan kazanılmış pnömoni | Günde tek doz 750 mg | 5 gün |
| Nozokomiyal pnömoni | Günde tek doz 750 mg | 7-14 gün |
| Akut bakteriyel sinüzit | Günde tek doz 500 mg | 10-14 gün |
| Akut bakteriyel sinüzit | Günde tek doz 750 mg | 5 gün |
| Komplikasyonlu Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu | Günde tek doz 750 mg | 7-14 gün |
| Kronik Bronşitin Akut Bakteriyel Alevlenmesi | Günde tek doz 500 mg | 7 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 İdrar Yolu Enfeksiyonu | Günde tek doz 250 mg | 10 gün |
| Akut Pyelonefrit | Günde tek doz 250 mg | 10 gün |

| | | |
|---|----------------------|---------------------|
| Komplikasyonsuz İdrar Yolu Enfeksiyonu | Günde tek doz 250 mg | 3 gün |
| Solunum yolu ile bulaşan antraks (temas-sonrası) erişkin hasta ^{4,5} | Günde tek doz 500 mg | 60 gün ⁵ |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Duyarlı patojenlere bağlı 2. Doktorun tercihinine göre, tedaviye intravenöz uygulama ile başlanıp oral uygulama ile devam edilebilir. 3. Bu alternatif uygulamanın etkinliği <i>Streptococcus pneumoniae</i> (çoklu ilaç direnci gösteren suşlar hariç); <i>Haemophilus influenzae</i>; <i>Haemophilus parainfluenzae</i>; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ve <i>Chlamydia pneumoniae</i> enfeksiyonlarında gösterilmiştir. 4. Solunum yolu ile bulaşan antraks ile temas tespiti ya da temas şüphesinden hemen sonra ilaç uygulanmasına başlanmalıdır. Bu endikasyon teorik temellidir. Ancak, insanlarda elde edilen levofloksasin plazma konsantrasyonları klinik yarar sağlanacağını düşündürmektedir. 5. Levofloksasinin erişkinlerde 28 günden uzun süreli tedavilerdeki güvenilirliği saptanmamıştır. Erişkinlerde daha uzun süreli tedavi ancak beklenen yararın olası zararlardan yüksek olduğu durumlarda uygulanmalıdır. | | |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

| Böbrek Fonksiyonu | Başlangıç Dozu | İdame Dozu |
|---|-------------------------|------------------|
| Kronik Bronşitin Akut Bakteriyel Alevlenmesi / Toplumdan Kazanılmış Pnömoni / Akut Bakteriyel Sinüzit / Komplikeasyonsuz Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu / Solunum Yolu ile Bulaşan Şarbon (temas sonrası) | | |
| Kreatinin Klirensi 50-80 mL/dakika | Doz ayarlaması gerekmez | |
| Kreatinin Klirensi 20-49 mL/dakika | 500 mg | 250 mg / 24 saat |
| Kreatinin Klirensi 10-19 mL/dakika | 500 mg | 250 mg / 48 saat |
| Hemodiyaliz | 500 mg | 250 mg / 48 saat |
| Kronik Ambulatuvar Peritoneal Diyaliz (CAPD) | 500 mg | 250 mg / 48 saat |
| Komplikasyonlu Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu / Nozokomiyal Pnömoni / Toplumdan Kazanılmış Pnömoni / Akut Bakteriyel Sinüzit | | |
| Kreatinin Klirensi 50-80 mL/dakika | Doz ayarlaması gerekmez | |
| Kreatinin Klirensi 20-49 mL/dakika | 750 mg | 750 mg / 48 saat |
| Kreatinin Klirensi 10-19 mL/dakika | 750 mg | 500 mg / 48 saat |
| Hemodiyaliz | 750 mg | 500 mg / 48 saat |
| Kronik Ambulatuvar | 750 mg | 500 mg / 48 saat |

| | | |
|--|-------------------------|------------------|
| Peritoneal Diyaliz (CAPD) | | |
| Komplikasyonlu İdrar Yolu Enfeksiyonu / Akut Pyelonefrit | | |
| Kreatinin Klirensi ≥ 20 mL/dakika | Doz ayarlaması gerekmez | |
| Kreatinin Klirensi 10-19 mL/dakika | 250 mg | 250 mg / 48 saat |
| Komplikasyonsuz İdrar Yolu Enfeksiyonu | Doz ayarlaması gerekmez | |

Levofloksasin karaciğerde çok düşük miktarlarda metabolize olur ve esas olarak böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Levofloksasin'in, çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

LOREN'in etken maddesi levofloksasin, kinolon grubu antibiyotiklere ya da bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Levofloksasin'in, çocuklarda, adolesanlarda (18 yaş altı), gebe kadınlarda ve emzirme döneminde güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

İmmatür sıçan ve köpeklerde levofloksasinin oral ve intravenöz uygulanması osteokondroz artışına yol açmıştır. İmmatür köpeklerin ağırlık kaldıran eklemlerinin histopatolojik incelemesi kartilajda kalıcı lezyonların olduğunu göstermiştir. Kinolon sınıfı, benzer ilaçlar da, çeşitli türlerden immatür hayvanların ağırlık taşıyan eklemlerinde benzer erozyonlara ve diğer artropati bulgularına yol açar. Bu bulguların levofloksasinin klinik kullanımı ile ilişkisi bilinmemektedir.

Kinolon grubu (levofloksasin dahil) ilaçları kullanan hastalarda konvülsiyon ve toksik psikozlar bildirilmiştir. Kinolonlar ayrıca, kafa içi basıncı artışına ve santral sinir sistemi uyarısına yol açarak; tremor, huzursuzluk, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, paranoya, depresyon, kabus, uykusuzluk, ve nadiren intihar düşüncesi ya da intihar girişimine neden olabilirler. Bu reaksiyonlar ilk dozu takiben ortaya çıkabilir. Eğer levofloksasin kullanan bir hastada bu reaksiyonlar ortaya çıkarsa tedavi kesilmeli ve uygun müdahalede bulunulmalıdır. Diğer kinolonlarla olduğu gibi, levofloksasin de, konvülsiyonlara yol açan ya da beyin konvülsiyon eşiğini düşüren bir SSS bozukluğu olan ya da olduğu düşünülen hastalarda ya da konvülsiyonlara yol açan ya da beyin konvülsiyon eşiğini düşüren diğer

risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda (bazı ilaçlarla tedavi, böbrek yetmezliği gibi) dikkatle kullanılmalıdır (Bkz: “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Kinolon uygulanan (levofloksasin dahil) hastalarda, ciddi ve bazen ölüme yol açabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları ve/veya anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar sıklıkla ilk dozu takiben meydana gelir. Bu reaksiyonlara kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon/şok, konvülsiyon, bilinç kaybı, uyuşma, anjiödem (dilde, larinksde, boğazda ya da yüzde ödem/şişme dahil), solunum yolu tıkanması (bronkospazm, nefes alamama, akut solunum sıkıntısı dahil) dispne, ürtiker, kaşıntı ve diğer ciddi deri reaksiyonları eşlik edebilir. Bir deri döküntüsü ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir diğer belirtisi ile karşılaşıldığında levofloksasin tedavisi hemen sonlandırılmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonların epinefrin ile acil tedavisi gerekir. Gerekli olursa oksijen, intravenöz sıvılar, antihistaminikler, kortikosteroidler ve solunum yolu kontrolü uygulanabilir.

Kinolon uygulanan (levofloksasin dahil) hastalarda, nadir olarak ciddi ve bazen ölüme yol açabilen diğer reaksiyonlar bildirilmiştir, bunları duyarlılığa ya da bilinmeyen nedenlere bağlı olabilir. Bu reaksiyonlar şiddetli olabilir ve genellikle birden fazla doz uygulandıktan sonra ortaya çıkar. Klinik belirtileri aşağıdakilerden biri ya da birden fazlası olabilir:

- Ateş, döküntü ya da şiddetli dermatolojik reaksiyonlar (ör.: toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson sendromu)
- Vaskülit, artralji, myalji, serum hastalığı
- Alerjik pnömoni
- İnterstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği
- Hepatit, sarılık, akut hepatik nekroz, akut karaciğer yetmezliği
- Anemi (hemolitik ve aplastik dahil), trombositopeni (trombotik trombositopenik purpura dahil), lökopeni, agranülositoz, pansitopeni ve/veya diğer hematolojik bozukluklar

Bir deri döküntüsü, sarılık ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir diğer belirtisi ile karşılaşıldığında tedavi hemen sonlandırılmalı ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

Periferik nöropati

Levofloksasin dahil kinolon grubu ilaçları kullanan hastalarda çok seyrek olarak küçük ve/veya büyük aksonları etkileyerek parestezi, hipoestezi, dizestezi ya da güçsüzlüğe yol açan duyuşal ya da duyuşal-motor aksonal polinöropati bildirilmiştir. Eğer hastada nöropati belirtileri (ağrı, yanma hissi, karıncalanma, uyuşma, ve/veya güçsüzlük ya da hafif dokunma, ağrı, ısı, pozisyon algılama ya da vibrasyon duyumu gibi duyuşlarda farklılaşma) ortaya çıkarsa geri dönüşümsüz bir durumun ortaya çıkmasını engellemek amacı ile levofloksasin tedavisi sonlandırılmalıdır.

Clostridium difficile ile bağlantılı ishal (CDAD) levofloksasin da dahil olmak üzere bütün geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sırasında bildirilmiştir. Şiddeti hafif ishalden ölüme yol açabilen kolite kadar değişiklik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi kolonun normal florasını değiştirerek *Clostridium difficile*'in aşırı üremesine olanak sağlamaktadır.

Clostridium difficile CDAD gelişimine katkıda bulunan A ve B toksinlerini salgılar. *Clostridium difficile*'in hipertoksin üreten suşları, bu enfeksiyonların antimikrobiyal tedaviye dirençli olmaları ve kolektomi gerektirebilmeleri nedeni ile morbidite ve mortalite artışına yol açar. Antibiyotik kullanımı sırasında ishal görülen tüm hastalarda CDAD düşünülmelidir. CDAD antibiyotik tedavisinden iki ay sonra bile ortaya çıkabildiği için dikkatli bir hastalık öyküsü alınmalıdır.

CDAD şüphesi ya da teşhisi durumunda *Clostridium difficile*'e karşı kullanılanlar dışında tüm antibiyotikler kesilmelidir. Uygun sıvı ve elektrolit katkısı, protein desteği, *Clostridium difficile*'e karşı klinik olarak etkili olduğu bilinen bir antibiyotikle tedavi ve cerrahi müdahale düşünülmelidir.

Tendon etkileri

Kinolon tedavisi sırasında (levofloksasin dahil) omuz, el, aşil ya da diğer tendonlarda cerrahi tamir gerektiren ya da uzun süreli maluliyete yol açan rüptürler bildirilmiştir. Bu risk özellikle aynı zamanda kortikosteroidlerle tedavi olan hastalarda ve yaşlı hastalarda artabilir. İlk ağrı ya da enflamasyon belirtisinde ya da tendon rüptüründe tedavi kesilmelidir. Hastalar tendinit ya da tendon rüptürü teşhisi olasılığı ortadan kalkana kadar dinlenmeli ve hareketten kaçınmalıdır. Tendon rüptürü kinolonlarla (levofloksasin dahil) tedavi sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir.

G-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi eksikliği olan hastaların kinolon grubu antibakteriyellerle tedavisi sırasında hemolitik reaksiyona eğilimli olmaları nedeniyle levofloksasin kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek yetmezliği olan hastalarda levofloksasin dikkatle uygulanmalıdır. Levofloksasinin eliminasyonu azalabileceğinden tedavi öncesi ve tedavi sırasında hasta yakından takip edilmeli ve gerekli laboratuvar testleri uygulanmalıdır. Levofloksasinin başlıca atılım yolu böbrek olduğundan böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 50 ml/dak) LOREN dozu, hastanın kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır.

Fotosensitizasyon

Bu grup ilaçları kullanmakta olan hastalarda orta ve ağır derecede fototoksisite reaksiyonları gözlenmiştir. Hastanın güneşe çok fazla maruz kalmasından kaçınılmalıdır. Levofloksasin kullanımına bağlı fotosensitizasyonun çok nadir görülmesine karşın (< %0.1) eğer fototoksisite görülürse tedavi sonlandırılmalıdır.

K vitamini antagonistleri ile tedavi gören hastalarda

K vitamini antagonisti (örneğin varfarin) ile birlikte levofloksasin kullanıldığında pıhtılaşma testlerinde ve kanamadaki artış nedeniyle bu hastaların koagülasyon testleri yakından izlenmelidir. (Bkz: "4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri")

Psikotik reaksiyonlar

Levofloksasin dahil, florokinolonlar ile tedavi gören hastalarda psikotik reaksiyonlar bildirilmiştir. (Bkz: "4.8 İstenmeyen Etkiler"). Hastada bu reaksiyonlar gözlemlendiği

takdirde levofloksasin tedavisi sonlandırılmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik hastalarda veya psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda levofloksasin dikkatli kullanılmalıdır.

Kan glukoz düzeyleri

Diğer kinolonlarda olduğu gibi genellikle bir oral hipoglisemik ajan (örneğin: gliburid/glibenklamid) veya insülin ile birlikte tedavi gören diyabetik hastalarda semptomatik hiper- veya hipoglisemi dahil olmak üzere kan glukoz düzeyi bozuklukları bildirilmiştir. Bu hastalarda, kan glukoz düzeyinin dikkatle takibi önerilir. LOREN ile tedavi edilmekte olan bir hastada hipoglisemik bir reaksiyon ortaya çıkarsa, LOREN tedavisi derhal sonlandırılmalı ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır.

Torsades de pointes

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.

LOREN 0,078 mg günbatımı sarısı içerir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

LOREN sodyum stearil fumarat içerir. Sodyum stearil fumarat alerjik reaksiyonlara yol açabilir.

Ayrıca her bir tablette 0.78 mg sodyum içerir. Bu nedenle sınırlı sodyum diyeti uygulayanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasidler, sukralfat, metal tuzları, multivitaminler iki değerli katyonlarla çelasyonu diğer kinolonlardan daha az da olsa, antasitler, demir tuzları gibi maden tuzları, sukralfat, çinko içeren multivitaminler ve didanosin ile birlikte kullanıldığında LOREN'un emilimi azalabilir ve sistemik düzeyleri düşebilir. Bu ilaçlar LOREN uygulanmasından en az iki saat önce veya sonra uygulanmalıdır.

Teofilin

Levofloksasin ile teofilin arasında farmakokinetik bir etkileşim bildirilmemiştir. Ancak, diğer kinolonlar ile teofilinin birlikte kullanılması, teofilinin eliminasyon yarı-ömrünü uzatarak serum düzeylerini yükseltmekte ve teofilinle bağlantılı istenmeyen etki riskini artırmaktadır. Bu nedenle teofilin kullanan bir hastada levofloksasin kullanılırken teofilin düzeyleri yakından izlenmeli ve gerekli doz ayarlamaları yapılmalıdır. Kasılmalar dahil olmak üzere istenmeyen etkiler serum teofilin düzeylerinde yükselme olmadan da meydana gelebilir.

Varfarin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda levofloksasin ile varfarin arasında farmakokinetik bir etkileşim bildirilmemiştir. Ancak, pazarlama sonrasında levofloksasinin varfarinin etkilerini artırdığına yönelik bildirimler olmuştur. Varfarin ile levofloksasinin birlikte kullanımı sırasında protrombin zamanındaki artış kanamaya yol açmıştır. Eğer levofloksasinin varfarin ile birlikte kullanılması gerekiyorsa protrombin zamanı,

uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve diğer uygun antikoagülasyon testleri yakından izlenmelidir. Ayrıca, hastalar kanama açısından da yakından izlenmelidir.

Siklosporin

Kinolon grubu antibiyotikler ile siklosporinin birlikte uygulanması sırasında siklosporinin serum düzeylerinde artışlar bildirilmiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda levofloksasin ile siklosporin arasında farmakokinetik bir etkileşim bildirilmemiştir. Bu nedenle levofloksasin ve siklosporin birlikte uygulanırken doz ayarlamasına gerek yoktur.

Digoksin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan klinik çalışmalarda levofloksasin ile digoksin arasında farmakokinetik bir etkileşim bildirilmemiştir. Bu nedenle levofloksasin ve digoksin birlikte uygulanırken doz ayarlamasına gerek yoktur.

Probenesid ve simetidin

Levofloksasin, probenesid ve simetidin ile birlikte uygulandığında levofloksasinin EAA ve $t_{1/2}$ değerleri sırası ile %27-38 ve %30 yükselmiş; CL/F ve CL_R değerleri %21-35 daha düşük bulunmuştur. Bu değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı olmakla birlikte doz ayarlamasını gerektirecek kadar farklı değildir.

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde SSS uyarılması ve konvülfif kasılmalar görülebilir.

Antidiyabetik ilaçlar

Kinolonlar ile antidiyabetik ilaçları birlikte kullanan hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi dahil kan glukoz değişiklikleri bildirilmiştir. Bu ilaç grupları birlikte kullanılırken kan şekerinin yakından takibi gerekir.

Laboratuvar ya da teşhis testleri ile etkileşimler

Levofloksasin dahil bazı kinolonlar immün assay testleri ile idrarda uyuşturucu tayininde yalancı pozitif sonuca yol açabilirler. Test sonuçlarının daha seçici testlerle kanıtlanması edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Cinsel yönden aktif olan hem erkekler hem kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Levofloksasin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çok seyrek olarak artropati bildirilmiştir.

LOREN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Levofloksasin'in insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Levofloksasin'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. LOREN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

LOREN tedavisi sırasında görülen bazı yan etkiler hastanın konsantrasyon, refleks ve reaksiyon yeteneklerini azaltabileceğinden, bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu araç veya makine kullanımı gibi durumlarda risk oluşturabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Levofloksasin kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir:

Her bir sistem organ sınıfı içinde advers etkiler, aşağıdaki tanımlamalara uygun olarak sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Aşırı mantar oluşumu ve diğer dirençli mikroorganizmaların hızla çoğalması

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni
Seyrek: Nötropeni, trombositopeni,
Çok seyrek: Agranülositoz
Bilinmiyor: Hemolitik anemi, pansitopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü
Seyrek: Ürtiker, bronkospazm / dispne
Çok seyrek: Anjiyoödem, hipotansiyon, anafilaktik/anafilaktik benzeri şok, ışığa duyarlılık, alerjik pnömonit, ateş
Bilinmiyor: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ve eritema eksudativum multiforme gibi şiddetli bullöz erupsiyonlar Muko-kutan, anafilaktik /-oid reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra dahi meydana gelebilir.

Endokrin sistem bozuklukları

Çok seyrek: Hipoglisemi, özellikle diyabet hastalarında

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek: Anksiyete, depresyon, psikotik reaksiyonlar, ajitasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik/baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk
Seyrek: Parestezi, titreme, konfüzyon, konvülziyon
Çok seyrek: Hipoestezi, görme, duyma, tat ve koku alma bozuklukları

Kardiyovasküler bozukluklar

Seyrek: Taşikardi, hipotansiyon
Çok seyrek: Şok (anafilaktik şok benzeri)
Bilinmiyor: QT uzaması (Bkz: bölüm 4.9)

Gastro-intestinal bozukluklar

Yaygın: Mide bulantısı, diyare
Yaygın olmayan: Anoreksi, kusma, karın ağrısı, dispepsi
Seyrek: Çok nadir durumlarda psödomembranöz kolit de dahil olmak üzere enterokolit belirtisi olabilecek kanlı diyare.

Hepato-bilier bozukluklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (örneğin: ALT/AST)
Yaygın olmayan: Bilirubin artışı, serum kreatinin artışı
Çok seyrek: Hepatit gibi karaciğer reaksiyonları; akut böbrek yetmezliği (örneğin: interstisyel nefrit)

Kas-İskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

| | |
|-------------|---|
| Seyrek: | Artralji, miyalji, tendinit dahil olmak üzere tendon bozuklukları (örneğin: Aşil tendonu), (Bkz: 4.4: Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri) |
| Çok seyrek: | Tendon rüptürü (örneğin: Aşil tendonu), özellikle Myastenia gravis hastalarında özel öneme sahip olabilecek kas zayıflığı. |
| Bilinmiyor: | Rabdomiyoliz |

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Asteni

| | |
|-------------|---|
| Çok seyrek: | Florokinolon uygulaması ile ilişkili olan diğer istenmeyen etkilerden bazıları şunlardır: <ul style="list-style-type: none">• Ekstrapiramidal semptomlar ve diğer kas koordinasyon bozuklukları• Hipersensitivite vaskuliti• Porfirili hastalarda porfiri nöbetleri |
|-------------|---|

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Levofloksasin film tabletlerin akut doz aşımında beklenebilecek en önemli belirtiler konfüzyon, baş dönmesi, bilinç kaybı ve konvülsif tutarıklar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukozal erozyonlar gibi gastro-intestinal reaksiyonlardır. Klinik farmakoloji çalışmalarında supra-terapötik dozla QT uzaması görülmüştür.

Aşırı doz durumunda hasta dikkatle izlenmeli (EKG'si de dahil olmak üzere) ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Aşırı doz durumunda gastrik lavaj uygulaması düşünülmelidir. Mide mukozasının korunması için antasitler uygulanabilir. Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz, levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Florokinolon türevi, geniş spektrumlu, sentetik antibakteriyel ajanlar

ATC kodu: J01MA12

Etki mekanizması

Bir florokinolon antibakteriyel ajan olarak levofloksasin, DNA-DNA-giraz kompleksi ve topoizomeraz IV üzerine etki eder.

Levofloksasin, DNA-giraz enzimini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Kinolonların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemezler, anormal şekilde uzayıp ölürler.

Antibakteriyel spektrum

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

Levofloksasinin aşağıda belirtilen patojenlere etkin olduğu gösterilmiştir.

Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar:

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus aureus**, *Staphylococcus epidermidis**, *Staphylococcus saprophyticus**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus (Grup C/F)*, *Streptococcus (Grup G)*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Viridans streptokoklar*

Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar:

*Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella pneumoniae**, *Legionella pneumophila**, *Moraxella catarrhalis**, *Proteus mirabilis**, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**, *Acinobacter baumannii*, *Acinobacter lwoffii*, *bordetella pertussis*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*

Anaerobik gram pozitif mikroorganizmalar

Clostridium perfringens

Diğer mikroorganizmalar

*Chlamydia pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**

*Klinik etkinlikleri araştırmalarla kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulanan levofloksasin, gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir ve ortalama 1 saat içerisinde plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %100'dür. Levofloksasin 50 ila 600 mg aralığında doğrusal bir farmakokinetik gösterir. Besinlerin levofloksasin emilimine etkisi azdır.

Dağılım:

Levofloksasinin serum proteinlerine yaklaşık %30-40 oranında bağlanır. 48 saat içerisinde plazmada kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır.

Levofloksasinin ortalama dağılım hacmi 74 ile 112 L arasında değişir. Bu değerler, ilacın tüm vücut dokularına iyi dağıldığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az oranda metabolize olur. Metabolitler desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksit'tir. Bu metabolitler idrarla atılan dozun %5'inden azını oluşturur. Levofloksasin stereokimyasal olarak stabildir ve kiral dönüşüm geçirmez.

Eliminasyon:

Levofloksasinin oral ve intravenöz uygulanmasından sonra, plazmadan eliminasyonu nispeten yavaştır ($t_{1/2} = 6-8$ saat). Başlıca atılım yolu böbreklerle olur (uygulanan dozun %85'inden fazlası).

Levofloksasinin oral ve intravenöz yoldan uygulamasının farmakokinetiğinde önemli bir fark bulunmamaktadır; bu nedenle, oral ve intravenöz uygulamanın birinden diğerine geçiş yapılabilir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Levofloksasinin farmakokinetiği doğrusaldır. Plazma düzeyleri verilen dozlara bağlı olarak artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği olanlar:

Levofloksasinin farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinden etkilenir. Böbrek fonksiyonu azaldıkça renal eliminasyon ve klirens azalmış ve aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi eliminasyon yarı ömürleri artmıştır:

| | | | |
|-----------------------|------|---------|---------|
| Cl_{cr} [ml/dakika] | < 20 | 20 - 40 | 50 - 80 |
| Cl_R [ml/dakika] | 13 | 26 | 57 |
| $t_{1/2}$ [saat] | 35 | 27 | 9 |

Yaşlılar:

Genç ve yaşlı denekler arasında, levofloksasin kinetiği bakımından önemli farklılık yoktur. Ancak, kreatinin klirensi ile ilişkili farklılıklar bulunabilir.

Cinsiyet:

Cinsiyet farklılığının klinik açıdan önemli olduğuna dair bir kanıt yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Fare ve sıçanlara oral yoldan levofloksasin uygulanmasından sonra ortalama letal doz (LD50) değerleri 1500-2000 mg/kg arasında görülmüştür.

Maymunlara oral yoldan 500mg/kg uygulanması, kusma dışında fazla etkiye sebep olmamıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlarda ve maymunlarda 1 ve altı aylık süre ile sonda ile besleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sıçanlardaki dozlar 1 ay için 50, 200, 800 mg/kg/gün, 6 ay için 20, 80, 320 mg/kg/gün, maymunlardaki dozlar ise 1 ay için 10, 30, 100 mg/kg/gün, 6 ay için de 10, 25, 62.5 mg olarak uygulanmıştır.

Sıçanlarda tedaviye gösterilen reaksiyon belirtileri düşük olup temelde 200 mg/kg/gün ve daha yüksek dozlarda besin tüketimi azalmıştır ve hematolojik ve biyokimyasal

parametrelerde hafif değişim görülmüştür. Bu çalışmalardaki NOEL (Hiçbir Advers Etkinin Görülmedięi Seviyeler) değerlerinin 1 aydan sonra 200 mg/kg/gün, 6 aydan sonra da 20 mg/kg/gün olduğu sonucuna varılmıştır.

Maymunlarda oral yoldan ilaç alımından sonraki toksisite minimum seviyede saptanmış ve 100 mg/kg/gün olarak kaydedilmiştir. Bazı hayvanlarda tükürük salgılanması, diyare ve idrar pH seviyesi düşmesi ile birlikte vücut ağırlığında azalma görülmüştür. 6 aylık çalışmada toksisite görülmemiştir. NOEL değerlerinin 1 aydan sonrası için 30 mg/kg/gün, 6 aydan sonrası içinse 62.5 mg/kg/gün olduğu sonucuna varılmıştır.

Altı aylık çalışmalarda NOEL Seviyelerinin sıçanlarda 20 mg/kg/gün, maymunlarda ise 62.5 mg/kg/gün olduğu sonucuna varılmıştır.

Üreme toksisitesi

Levofloksasin sıçanlarda 360 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 100 mg/kg/gün'e kadar olan intravenöz dozlarda uygulandığı zaman doğurganlık veya üreme performansında hiçbir azalmaya yol açmamıştır.

Levofloksasin sıçanlarda 810 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 160 mg/kg/gün'e kadar olan intravenöz dozlarda teratojenik etki göstermemiştir. Tavşanlara oral yoldan 50 mg/kg/gün'e kadar veya intravenöz yoldan 25 mg/kg/gün'e kadar verildiğinde teratojenite gözlenmemiştir.

Levofloksasinin doğurganlık üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Fetüsler üzerindeki tek etkisi, maternal toksisitenin sonucu olarak olgunlaşmanın gecikmesi şeklinde bildirilmiştir.

Genotoksisite

Levofloksasin, in vitro 100 mcg/ml veya üzerinde metabolik faaliyet yokluğunda bakteri veya memeli hücrelerinde gen mutasyonlarına yol açmamış fakat Çin hamsterlerinin akciğer hücrelerinde kromozom aberasyonuna yol açmıştır. İn vivo testler (mikronükleus testi, kardeş kromatid değişimi, programlanmamış DNA sentez testi, dominant letal testler) genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Fototoksik potansiyel

Gerek oral gerekse intravenöz dozlama, levofloksasinin yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Levofloksasin, fotomutajenisite testinde genotoksik potansiyel göstermemiş ve fotokarsinojenite testinde tümör gelişimini azaltmıştır.

Karsinojenik potansiyel

Sıçanlarda iki yıllık bir çalışmada diyetle (0, 10, 30 ve 100 mg/kg/gün) uygulandığında karsinojenik potansiyel belirtisi görülmemiştir.

Eklemler üzerinde toksisite

Diğer florokinolonlar gibi, levofloksasin de sıçanların ve köpeklerin kıkırdakları üzerinde bazı etkiler (kabarma ve boşluklar) göstermiştir. Bu bulgular genç hayvanlarda daha belirgin olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilmetil selüloz
Krospovidon
Avicel pH 102
Sodyum Stearil Fumarat
Tabcoat TC –Pembe
-Polietilen glikol
-Polisorbat
-Titanyum dioksit (E171)
-Kinolin sarısı (E104)
-İndigo karmin (E132)
-Gün batımı sarısı (E110)
Alkol (% 96)*
Distile Su *

* Bitmiş üründe bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır.
Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PE-PVDC şeffaf/Alu blister halinde 7 film tablet olarak.

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

Atayurt İlaç Sanayi ve Sağlık Hizmetleri İç Dış Ticaret Limited Şirketi
Girne Mah. Atatürk Cad. No: 31
Maltepe / İSTANBUL

Tel : (0216) 364 99 99
Faks : (0216) 466 49 82

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227 / 74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi: -