

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİEVO 500 mg/100 ml İ.V. perfüzyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 ml perfüzyonluk çözelti

Levofloksasin 500 mg (512.46 mg levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 900 mg/100 ml

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İ.V. perfüzyonluk çözelti

Temiz, yabancı partikül içermeyen yeşilimsi-sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LİEVO, levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Toplumda edinilmiş pnömoni

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* veya *Mycoplasma pneumoniae*'nin neden olduğu

- Piyelonefrit dahil, komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları

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

- Prostatit:

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

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

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

- Hastanede edinilmiş pnömoni

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae* ya da *Streptococcus pneumoniae*. Rapor edilen ya da şüphelenilen patojenin *Pseudomonas aeruginosa* olması halinde bir anti-psödomonal β -laktam ile kombine tedavi önerilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

LİEVO perfüzyonluk çözelti yavaş intravenöz infüzyon şeklinde (en az 60 dakika süren infüzyon) günde tek doz veya iki kez uygulanabilir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve olası etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır. Hastanın durumuna bağlı olarak, başlangıçtaki İ.V. uygulamadan birkaç gün sonra oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir. Oral ve parenteral formlar biyoeşdeğer olduğundan, her iki formda da aynı dozajın uygulanması mümkündür.

Pozoloji:

LİEVO'nun aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

Böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klirensi > 50ml/dakika) olan hastalarda dozaj

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Kullanım Süresi
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit dahil, komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg*	7-10 gün
Prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**	Günde tek doz 250 mg veya tek doz veya iki kez 500 mg	7-14 gün
Hastanede edinilmiş pnömoni	Günde tek doz 750 mg	10-14 gün

*Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.

**Sadece oral kullanım için

Uygulama şekli:

LİEVO perfüzyonluk çözelti, sadece yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez yapılabilir. İnfüzyon süresi 500 mg LİEVO çözeltisi için 60 dakika olmalıdır (bkz. bölüm 4.4.). Hastanın durumuna bağlı olarak, birkaç gün içinde aynı dozajla, başlangıçtaki intravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Geçimsizlikler için, bölüm 6.2.'ye bakınız.

Tedavinin süresi

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır (Yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LİEVO kullanımı hastanın ateşi düştükten ve bakteriyel eradikasyon elde edildiğine dair kanıt sağlandıktan sonra, en az 48-72 saat daha sürdürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde kullanılır.

Kreatinin klirensi ≤ 50 ml/dakika olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre)

	250 mg / 24 saat	500 mg / 24 saat	500 mg / 12 saat	750 mg / 24 saat
Kreatinin klirensi	ilk doz 250 mg	ilk doz 500 mg	ilk doz 500 mg	ilk doz 750 mg
50-20 ml/dakika	sonra: 125mg/24 saat	sonra: 250 mg/24 saat	sonra: 250 mg/12 saat	sonra: 750 mg/48 saat
19-10 ml/dakika	sonra: 125 mg/48 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/12 saat	sonra: 500 mg/48 saat
<10ml/dakika (hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte)*	sonra: 125 mg/48 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 500 mg/48 saat

*Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulator peritoneal diyalizde ek bir doza gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

LİEVO çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise dozaj ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.4., QT aralığının uzaması).

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda LİEVO (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya LİEVO perfüzyonluk çözelti bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalar
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenler
- Hamilelik sırasında
- Emziren kadınlarda

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel uyarılar

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için LİEVO en uygun tedavi olmayabilir.

P. aeruginosa'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda kombine tedaviye ihtiyaç olabilir.

Konvülsiyona eğilimli hastalar:

Diğer kinolonlarla olduğu gibi LİEVO perfüzyonluk çözelti, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Önceden merkezi sinir sistemi lezyonu bulunan, konvülsiyona eğilimli olan hastalarda, fenbufen ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar alan ya da teofilin gibi serebral konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar almakta olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5.). Konvülsiyon tipi nöbet oluşması durumunda levofloksasin tedavisinin kesilmesi gerekir.

Clostridium difficile ile ilişkili hastalık (Psödomembranöz kolit):

LİEVO perfüzyonluk çözelti tedavisi sırasında veya sonrasında şiddetli, ısrarlı ve/veya kanlı diyare görülürse, bu *Clostridium difficile* ile ilişkili psödomembranöz kolitin belirtisi olabilir. Bu psödomembranöz enterokolitin en ciddi formudur. Eğer psödomembranöz enterokolitten şüpheleniliyorsa, LİEVO tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye (örn. oral vankomisin, teikoplanin veya metronidazol) başlanmalıdır. Bu klinik durumda, barsak hareketlerini engelleyen ilaçlar kontrendikedir.

Tendinit ve tendon rüptürü:

Nadiren tendinit meydana gelebilir. En çok aşil tendonunu etkiler ve tendon rüptürüne yol açabilir. Bu istenmeyen etki tedaviye başladıktan 48 saat içinde meydana gelebilir ve bilateral

olabilir. Yaşlılarda ve kortikosteroid kullanan hastalarda tendon rüptürü riski artar. Bu hastalara LİEVO reçete edildiye, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa LİEVO tedavisi derhal kesilmeli ve etkilenmiş tendonun hareketsiz tutulması (immobilizasyon) şelinde tedavi başlatılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda LİEVO perfüzyonluk çözeltinin dozunun ayarlanması gerekir (bkz. bölüm 4.2.).

Işığa karşı duyarlılık gelişmesi (Fotosensitizasyon):

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon çok nadiren görülmekle birlikte, hastaların tedavi süresince kuvvetli güneş ışığına çıkmamaları veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları önerilir.

Süperenfeksiyon:

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, levofloksasinin uzun süreli kullanımı, dirençli olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına sebep olabilir. Hastanın durumunun tekrarlayan değerlendirmeleri önemlidir. Eğer süperenfeksiyon oluşursa uygun tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

QT aralığında uzama:

Çok seyrek olarak levofloksasin de içeren florokinolon verilen hastalarda QT aralığında uzama bildirilmiştir.

Levofloksasin de dâhil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, aşağıdaki gibi QT aralığının uzaması açısından risk faktörleri varsa dikkatli olunması gerekir:

- İleri yaş
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Konjenital uzun QT sendromu
- Kardiyak hastalık (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler)

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 dikkatli kullanılmalıdır.

Hipoglisemi:

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.8.).

Periferik nöropati

Levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, başlangıcı hızlı olabilen duyuusal veya duyuusal-motor periferik nöropati bildirilmiştir. Geri dönüşümsüz bozuklukların gelişmesini önlemek için, eğer hasta nöropati semptomları yaşarsa, levofloksasin kullanımına son verilmesi gerekir.

Myastenia gravis'in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myastenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınmalıdır.

İnfüzyon süresi:

LİEVO 500 mg/100 ml İ.V. perfüzyonluk çözelti için önerilen infüzyon süresi en az 60 dakikadır. Bu süre boyunca hasta gözlenmelidir. LİEVO İ.V. infüzyonu ile taşikardi ve kan basıncında geçici düşme, nadir vakalarda kan basıncının belirgin şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasin (ofloksasin'in l-izomeri) infüzyonu sırasında kan basıncında dikkati çekecek kadar bir düşme gözlenirse, infüzyon hemen kesilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Levofloksasinin ilk dozunu takiben, nadiren öldürücü potansiyeli olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (örn. anjiyoödem, anafilaktik şok) neden olabilir (bkz. bölüm 4.8.). Hastalar derhal tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktora başvurmalıdır.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar:

K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda birlikte LİEVO kullanılması durumunda koagülasyon testlerinde (PT/INR) yükselme ve/veya kanamada artış ihtimaline karşı, bu ilaçların birlikte kullanılması durumunda, koagülasyon testleriyle takip yapılması gereklidir (bkz. bölüm 4.5.).

Psikotik reaksiyonlar:

Levofloksasin dahil, kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Çok nadir olgularda, bazen tek bir levofloksasin dozunu takiben intihar düşüncelerine kapılma ve kendini tehlikeye atan davranışlar görülmüştür (bkz. bölüm 4.8.). Hastada bu gibi reaksiyonlar

gelişirse, levofloksasin kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik bozukluğu olan veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda levofloksasin kullanılması gerekiyorsa, dikkatli olunmalıdır.

Opiatlar

Levofloksasin ile tedavi edilen hastalarda, idrarda opiatların tespitinde yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle, pozitif opiat neticesinin daha spesifik bir metotla doğrulanması gerekebilir.

Hepatobiliyer bozukluklar:

Altta yatan sepsis gibi 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.

Bu tıbbi ürün her 100 mL'sinde yaklaşık 353,8 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar:

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşiğinde belirgin bir düşme görülebilir.

Tek başına uygulanmasına kıyasla, fenbufen ile birlikte kullanıldığında levofloksasinin konsantrasyonu yaklaşık olarak %13 oranında daha yüksek bulunmaktadır.

Probenesid ve simetidin

Levofloksasin, probenesid ve simetidin gibi levofloksasinin tübüler böbrek sekresyonunu azaltan ilaçlarla birlikte uygulandığında, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Probenesid ve simetidin, levofloksasinin eliminasyonu üstünde istatistiksel olarak önemli ölçüde etki yapmaktadır. Levofloksasinin renal klirensi, 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 anlamlılık taşıması ihtimali yoktur.

Siklosporin:

Siklosporinin yarı-ömrü, levofloksasin ile birlikte uygulandığında %33 oranında artmaktadır. Bu durum klinik açıdan önemli olmadığı için, doz ayarlamasına gerek yoktur.

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) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4., QT aralığının uzaması).

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

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, LİEVO perfüzyonluk çözelti gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Levofloksasinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur.

Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, LİEVO perfüzyonluk çözelti emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. ve 5.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite

LİEVO'nun insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİEVO 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. LİEVO kullanırken bu gibi yan etkiler yaşayan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler 5000'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: Mantar enfeksiyonları (ve diğer dirençli mikroorganizmaların çoğalması)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Pansitopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Anafilaktik şok, ilk dozdan sonra bile bazen anafilaktik ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar meydana gelebilir.

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Çok seyrek: Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, sinirlilik

Seyrek: Psikotik bozukluk, depresyon, konfüzyon durumu, ajitasyon, anksiyete

Çok seyrek: İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar, halüsinasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı, uykusuzluk

Seyrek: Konvülsiyon, tremor, parestezi

Çok seyrek: Duyusal ve duyu-motor periferik nöropati, tat duyusu kaybı (aguzi) dahil disguzi, anosmi dahil koku duyusu kaybı (parosmi)

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: İşitme yeteneğinde bozulma

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (bkz. bölüm 4.4., QT aralığı uzaması ve bölüm 4.9.)

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Filebit

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Seyrek: Bronkospazm, dispne

Çok seyrek: Alerjik pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, karın ağrısı, dispepsi, midede gaz toplanması, kabızlık

Seyrek: Diyare – hemorajik çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit dahil, enterokolite işaret edebilir.

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST, alkalen fosfataz, GGT)

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı

Çok seyrek: Hepatit

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Sarılık ve ağır karaciğer hasarı. Primer olarak alta yatan ciddi hastalığı bulunan hastalarda, levofloksasin ile akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular rapor edilmiştir.

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, fotosensitivite reaksiyonu

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, hiperhidroz.

Bazen ilk dozu takiben bile mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (bkz. bölüm 4.4.) (örneğin aşil tendonunda gelişebilir), artralji, miyalji

Çok seyrek: Tendon repturu (bkz. bölüm 4.4.). Özellikle myastenia gravis'li hastalarda özel önem taşıyan bilateral, kas güçsüzlüğüne neden olabilir ve istenmeyen etkiler tedavinin 48 saat ardından meydana gelebilir.

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Rabdomiyoliz, myastenia gravisin şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması

Çok seyrek: İnterstisyel nefrite bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları

Yaygın: İnfüzyon yapılan bölgede reaksiyon (ağrı, kızarıklık)

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Ateş

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremiteler dahil)

Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

- Ekstrapiramidal semptomlar ve kas koordinasyonu ile ilgili diğer bozuklukları
- Aşırı duyarlılığa bağlı vaskulit
- Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre LİEVO perfüzyonluk çözeltisinin 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 erezyonlarıdır.

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

Tedavi:

Aşırı doz durumunda hasta dikkatle izlenmeli, QT aralığında uzama ihtimali olduğundan EKG takibi yapılmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir.

Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz, levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC Kodu: J01MA

Levofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır. Rasemik ilaç maddesi olan ofloksasin'in (s) – enantiomeridir.

Etki mekanizması

Bir florokinolon antibakteriyel ilaç olarak levofloksasin, DNA giraz kompleksi ve topoizomeraz IV üzerine etki yapar.

Antibakteriyel spektrumu

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

In vitro olarak levofloksasinin aşağıda belirtilen patojenlere etkin olduğu gösterilmiştir:

Gram-pozitif aerob: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus* spp, *Listeria monocytogenes*, Koagülaz negatif stafilokoklar (metisiline duyarlı), *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)*, *Staphylococcus epidermidis* (metisiline duyarlı), *Staphylococcus saprophyticus*, C ve G grubu streptokoklar, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı/orta düzeyde dirençli/dirençli)*, *Streptococcus pyogenes**, Viridans streptokoklar (penisiline dirençli/duyarlı)

Gram-negatif aerob: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp, *Actinobaccillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii**, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli**, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae** (ampisiline duyarlı/dirençli), *Haemophilus parainfluenzae**, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella* spp, *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz-pozitif /beta-laktamaz-negatif)*, *Morganella morganii**, *Neisseria gonorrhoeae* (penisilaz üreten/penisilaz üretmeyen), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia* spp, *Pseudomonas aeruginosa**, *Pseudomonas* spp, *Salmonella* spp, *Serratia marcescens**, *Serratia* spp.

Anaerob: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* spp, *Veillonella* spp.

Diğer: *Bartonella* spp, *Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila**, *Legionella* spp, *Mycobacterium* spp, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae**, *Rickettsia* spp, *Ureaplasma urealyticum* .

Orta duyarlı mikroorganizmalar:

Gram-pozitif aerob: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* metisiline dirençli, *Staphylococcus haemolyticus* (metisiline dirençli)

Gram-negatif aerob: *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni/coli*

Anaerob: *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteriodes vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Prevotella* spp ve *Porphyromonas* spp

Dirençli mikroorganizmalar:

Gram-pozitif aerob: *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus* koagülaz negatif methi-R, *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli).

Gram-negatif aerob: *Alcaligenes xylosoxidans*

Anaerob: *Bacteriodes thetaiotaomicron*.

Diğer: *Mycobacterium avium*

* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan verilen levofloksasin 1-2 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur (tek doz 500 mg levofloksasinin ardından C_{max} : 5.2+/-1.2 mcg/ml'dir). Mutlak biyoyararlanımı %99-100'dür. Levofloksasin 50 ila 1000 mg aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Günde tek veya iki doz 500 mg'ın alınmasından 48 saat sonra sabit duruma ulaşır. Günde veya iki günde bir uygulanan multipl oral veya İV 500 mg doz uygulamasının 10. gündeki doruk ve çukur plazma konsantrasyonlarını gösteren tablo aşağıdadır:

PK Parametresi (ortalama ±SD)	500 mg multipl-doz yönetimi			
	Günde tek doz		Günde iki doz	
	500 mg oral	500 mg IV*	500 mg oral	500 mg IV
Doruk plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	5.7 +/- 1.4	6.4 +/- 0.8	7.8 +/- 1.1	7.9 +/- 1.1
Çukur plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	0.5 +/- 0.2	0.6 +/- 0.2	3.0 +/- 0.9	2.3 +/- 0.5

*500 mg İV için infüzyon süresi 60 dak.'dır.

Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.

Dağılım:

Tek doz ve tekrarlayan 500 mg ve 750 mg dozlarının uygulanmasından sonra, vücut dokularına yaygın dağılım gösteren levofloksasinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 100 l'dir. Levofloksasinin yaklaşık %30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:

Bronşial Mukoza, 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 µg/g ve 10.9 µg/ml olup mukozadan ve epital 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 mcg/ml ve 22.12 mcg/ml'dir. Alveolar makrofajda sırasıyla 97.9 mcg/ml ve 105.1 mcg/ml'dir.

Akciğer Dokusuna Penetrasyon

500 mg p.o. dozdan sonra akciğer dokusundaki maksimum levofloksasin konsantrasyonları 11.3 µg/g'dır ve bu düzeylere, verildikten yaklaşık 4-6 saat sonra ulaşılmış olup akciğer dokusundan plazmaya dağılım oranı 2-5'tir.

Bül Sıvısına Penetrasyon

3 gün boyunca 500 mg'lık dozun günde bir veya iki kez verilmesinden 2-4 saat sonra, bül sıvısı içinde sırasıyla 4.0 ve 6.7 µg/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 mcg/g'dır.

Serebro-Spinal Sıvıya Penetrasyon

Levofloksasinin serebro-spinal sıvıya geçişi düşüktür.

Prostat dokusuna dağılım

Günde 3 kez oral 500 mg levofloksasin uygulanmasından sonra prostat dokusundaki konsantrasyonu ortalama 2 saatten sonra 8.7 µg/g ve ortalama prostat/plazma konsantrasyonu 1.84'dür.

İdrardaki Konsantrasyonu

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

Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az düzeyde metabolize olur, metabolitleri desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksittir. Metabolitler, idrarda atılırlar ve dozun <%5'ini oluştururlar. 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). Ekskresyonu esas olarak renal yoldandır (verilen dozun >%85'i). 500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 175 +/- 29.2 ml/dak.'dır.

750 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 143 +/- 29.1 ml/dak.'dır.

Levofloksasinin intravenöz ve oral uygulanmasında temel farmakokinetik farklılık yoktur, bu oral ve intravenöz yolların birbirinin yerine geçebileceğini düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

150-600 mg doz aralığında, levofloksasin doğrusal bir farmakokinetik izler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliğinde levofloksasinin farmakokinetik özellikleri etkilenir.

Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte, böbreklerden eliminasyonu ve klirensi 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 _½ [saat]	35	27	9

Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin klirensindeki 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 güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Levofloksasinin intravenöz uygulanmasından sonra farelerde ve ratlarda elde edilen medyan letal doz (LD₅₀) değerleri 250-400 mg/kg; köpeklerde LD₅₀ yaklaşık 200 mg/kg olup bu dozu alan 2 hayvandan biri ölmüştür.

Tekrarlanan doz toksisitesi:

Dozlar, 1 ayda ratlarda 20, 60, 180 mg/kg/gün ve maymunlarda 10, 25, 63 mg/kg/gün, 3 ay için köpeklerde 10, 30, 90 mg/kg/gün'dür.

Bu çalışmalarda Yan Etki Gözlemlenmeyen Düzeyler (NOELs), 1 ve 3 aydan sonra sırasıyla 20 ve 30 mg/kg/gün olarak değerlendirilmiştir. İdrardaki kristal iki çalışmada da 20 mg/kg/gün ve üzerinde görülmüştür. Yüksek dozlarda (1 ay içinde 180 mg/kg/gün ya da 3 ay ve yukarı için 30 mg/kg/gün) yiyecek tüketiminde ve vücut ağırlığında biraz azalma görülmüştür. 1 ay sonunda (3 ay için değil) hematolojik olarak eritrositlerde ve lökositlerde düşme, lökositlerde ve retikülositlerde artma meydana gelmiştir.

NOELs maymunlarda 63 mg/kg/gün olarak bulunmuş olup bu doz için yiyecek ve su tüketiminde azalma görülmüştür.

Reproduktif toksisite:

Levofloksasin, ratlarda 360 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 100 mg/kg/gün'e kadar intravenöz dozlarda fertilité veya reproduktif performans bozukluğuna neden olmamıştır.

Levofloksasin, ratlarda 810 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 160 mg/kg/gün gibi yüksek intravenöz dozlarda teratojenik değildir. Tavşanlarda oral 50 mg/kg/gün'e kadar veya intravenöz 25 mg/kg/gün'e kadar dozlarda teratojenite gözlemlenmemiştir.

Levofloksasinin fertilité üzerinde bir etkisi olmamıştır ve fôtuslar üzerindeki tek etkisi maternal toksisiteye bağlı gecikmiş matürasyon olmuştur.

Genotoksisite:

Levofloksasin, bakteriyel veya memeli hücrelerinde gen mutasyonlarını indüklememiş, ancak 100 mcg/ml ve üzerindeki dozlarda, metabolik aktivasyonun yokluğunda, *in vitro* Çin hamsteri akciğer hücrelerinde kromozom aberasyonlarını indüklemiştir. *In vivo* testler (mikronükleus, sister kromatid değişimi, zamansız DNA sentezi, dominant letal testler) herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Fototoksik potansiyel:

Levofloksasin, farelerde oral ve intravenöz dozlardan sonra, yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Levofloksasin, bir fotomutajenisite analizinde herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir ve bir fotokarsinogenisite analizinde tümör gelişimini azaltmıştır.

Karsinogenik potansiyel:

Ratlarda diyetle verilmesi ile iki yıllık bir çalışmada karinogenik potansiyele ait gösterge görülmemiştir (0, 10, 30 ve 100 mg/kg/gün).

Eklemlere toksisite:

Diğer florokinolonlarda genellikle olduğu gibi, levofloksasin ratlarda ve köpeklerde kartilaj üzerinde etki göstermiřtir (büllöz oluřum ve kaviteler). Bu bulgular genç hayvanlarda daha fazla dikkat çekmiřtir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

LİEVO, aşağıdaki infüzyon solüsyonları ile uyumludur:

% 0.9 sodyum klorür çözeltisi
% 5 dekstrozu çözeltisi
% 2.5 Ringer çözeltisi

parenteral beslenme için hazırlanmış kombinasyon çözeltileri (amino asitler, karbonhidratlar, elektrolitler)

LİEVO, heparin veya alkali çözeltilerle (örn. sodyum hidrojen karbonat) karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

Ambalajından çıkarıldıktan sonra oda ışığında dayanma süresi 3 gündür.

LİEVO, %0.9 NaCl, %5 dekstroz, %2.5 ringer solüsyonu ve parenteral beslenme solüsyonları (amino asit, karbonhidrat, elektrolit) içinde 24 saat stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml steril çözelti içeren, bromobütil lastik tıpa ve alüminyum flip-off kapak ile kapatılan, tip I renksiz cam flakonlarda, 1 flakonluk ambalaj boyutu ile piyasaya sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

250/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ