

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEBEL 500 mg film tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Levofloksasin 500 mg (512.46 levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat..... 16.85 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli, oblong, tek çentikli, film kaplı tabletlerdir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

- Akut sinüzit

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu

- Kronik bronşitin akut alevlenmesi

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu

- Toplumda edinilmiş pnömoni

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri ≥ 2 µg/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

- Şarbon İnhalasyonu

Havaya karışmış *Bacillus anthracis*'e maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ve patojenlerin yerel duyarlılığı konusunda, resmi ulusal kılavuzlar dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LEBEL film kaplı tablet günde bir veya iki kez uygulanır. Dozaj enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve ayrıca etken patojenin duyarlılığına bağlıdır.

Pozoloji:

LEBEL'in aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

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

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi süresi (enfeksiyonun şiddetine göre)
Akut sinüzit**	Günde tek doz 500 mg	10-14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi**	Günde tek doz 250 – 500 mg	7-10 gün
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
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg veya tek doz veya iki kez 500 mg	7-14 gün
Kronik bakteriyel prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

*Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.

**Sadece oral kullanım için

Uygulama şekli:

LEBEL ezilmeden, yeterli miktarda sıvıyla yutulmalıdır. Dozaja uyulmak için çentik çizgisinden bölünebilir. Film kaplı tabletler yemeklerle beraber veya yemek arasında alınabilir. Emiliminde azalma olabileceğinden, LEBEL magnezyum veya alüminyum veya demir veya çinko içeren ilaçların veya sukralfatın uygulanmasından en az iki saat önce veya sonra alınmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5)

Tedavinin süresi:

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır (Yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LEBEL 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 \leq 50 ml/dakika olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre)

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

**Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulatuvar 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:

LEBEL 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 LEBEL (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya LEBEL film tabletin 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

Edinilmiş direnç prevalansı, bazı bakteri türleri için ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik gösterebilir. Bu nedenle dirençle ilgili yerel verilere gereksinim vardır; özellikle ağır enfeksiyonlarda veya tedaviye yanıt alınmadığında, patojen izole edilerek mikrobiyolojik tanı konmalı ve patojenin duyarlılığına dair kanıt aranmalıdır.

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

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

Metisiline dirençli *S. aureus*:

Metisiline dirençli *S. aureus*'un, levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlara ko rezistans gösterme olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle, organizmanın levofloksasine duyarlılığı laboratuvar testleriyle doğrulanmadığı sürece, bilinen veya şüphe edilen MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

Konvülsiyona eğilimli hastalar

Diğer kinolonlarla olduğu gibi LEBEL film kaplı tablet, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Önceden merkezi sinir sistemi lezyonu bulunan, konvülsiyona eğilimli olan hastalarda, fenbufen ve benzeri non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar alan ya da teofilin gibi serebral konvülsiyon eşiğini 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)

LEBEL film kaplı tablet 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, LEBEL tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye (örn. oral vankomisin, teikoplanin veya metranidazol) başlanmalıdır. Bu klinik durumda, bağırsak hareketlerini engelleyen ilaçlar kontrendikedir.

Tendinit ve tendon rüptürü:

Nadiren tendinit meydana gelebilir. En çok aşıl tendonunu etkiler ve tendon rüptürüne yol açabilir. Bu istenmeyen etki tedaviye başladıktan 48 saat içinde meydana gelebilir ve bilateral olabilir. Yaşlılarda ve kortikosteroid kullanan hastalarda tendon rüptürü riski artar. Bu hastalara LEBEL reçete edildiye, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa LEBEL tedavisi derhal kesilmeli ve etkilenmiş tendonun hareketsiz tutulması (immobilizasyon) şeklinde uygun tedavi başlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Levofloksasin, 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.

Ağır büllöz reaksiyonlar:

Levofloksasin ile Stevens Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi ağır büllöz deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Herhangi bir deri ve/veya mukoza bozukluğu ortaya çıkması halinde, hastaların tedaviye devam etmeden önce hemen doktorlarına başvurmaları gerekir.

Hepato-biliyer 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.

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:

- 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)

İleri yaştaki hastalar ve kadınlar QTc aralığını uzatan ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle, bu hasta grubunda levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Hipoglisemi

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

Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Levofloksasinin de dahil olduğu florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myastenia gravisli hastalarda, ventilatör desteği gerektiren akciğer yetmezliği ve ölümü de kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar, florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda LEBEL dozunun ayarlanması gerekir (Bkz. bölüm 4.2)

Işığa karşı duyarlılık gelişmesi (Fotosensitizasyon):

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon 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.

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.

Periferik nöropati

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

Şarbon inhalasyonu

İnsanlarda kullanım, *in vitro Bacillus anthracis* duyarlılığı verilerini, hayvanlardaki deneysel verileri ve insanlardaki sınırlı verileri temel almaktadır. Tedaviyi uygulayan doktor, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası uzlaşma belgelerine başvurmalıdır.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar

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

Psikotik reaksiyonlar

Levofloksasin dahil, kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Çok nadir olgularda, bazen tek bir levofloksasin 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.

Bu tıbbi ürün her <doz>unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Magnezyum veya alüminyum veya demir veya çinko içeren ilaçlar

İki veya üç değerlikli katyon içeren demir tuzları gibi preparatlar ya da magnezyum ve alüminyum içeren ilaçlar (örn. antasidler) ile birlikte uygulandığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından, bu ilaçlar LEBEL film kaplı tablet uygulanmasından en az iki saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (Bkz. bölüm 4.2).

Kalsiyum tuzları levofloksasinin oral emilimi üzerinde minimal etki gösterir.

Sukralfat

Sukralfat ile birlikte uygulandığında levofloksasinin biyoyararlanımı önemli oranda azalmaktadır. İki ilaç birlikte uygulanacaksa, sukralfat'ın LEBEL film kaplı tablet alınmasından en az iki saat sonra uygulanması önerilir (Bkz. bölüm 4.2).

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antiinflamatuar 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 üzerinde 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.

K vitamini antagonistleri

Levofloksasin ile birlikte, bir K vitamini antagonisti (örneğin varfarin) ile tedavi edilen hastalardaki pıhtılaşma testleri (PT/INR) ve/veya kanamada şiddetli olabilen artışlar bildirildiğinden, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pıhtılaşma testleri yakından takip edilmelidir.

Hastalar kanama belirtisi yönünden de dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (Bkz. bölüm 4.4).

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Levofloksasin diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örneğin Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4, QT aralığının uzaması).

Diğer

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

Besinler

Gıdalarla klinik olarak anlamlı etkileşimi olmadığından, LEBEL film kaplı tabletler besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

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 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, LEBEL gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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 memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, LEBEL tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır. (Bkz. bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Levofloksasinin insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEBEL kullanımı, hastanın konsantrasyon ve tepki verme yeteneğini bozabilecek sersemlik/baş dönmesi, görme bozuklukları, uyuklama gibi bazı istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Araç ve makine kullanımı gibi özel dikkat isteyen durumlarda bu yeteneklerdeki azalma bir risk teşkil edebilir. LEBEL kullanırken bu gibi yan etkiler yaşayan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler 5000den 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, patojen direnci

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Pansitopeni, agranülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Anjiyoödem

Bilinmiyor (pazarlama sonrası verileri): Anafilaktik şok, anafilaktoid şok.

İlk dozdan sonra bile bazen anafilaktik ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Hipoglisemik koma (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyon durumu

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyonlarla birlikte), depresyon, ajitasyon, anormal rüyalar, kabuslar

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Somnolans, tremor, tat duyusunda bozukluk (disguzi)

Seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar (bkz. Bölüm 4.4),

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Duyusal ve duyusal-motor periferik nöropati (bkz. Bölüm 4.4), diskinezi, ekstrapiramidal bozukluk, tat duyusu kaybı (aguzi), koku duyusu kaybı (anosmi) dahil koku alma bozuklukları (parosmi)

Göz bozuklukları

Seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması

Bilinmiyor: İşitme yeteneğinde bozulma

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Kalp durmasıyla sonuçlanabilen Torsade de pointes, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (Bkz. bölüm 4.4, QT aralığı uzaması ve Bölüm 4.9)

Vasküler bozukluklar

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Bronkospazm, alerjik pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi,

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Hemorajik diyare -çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4) dahil, enterokolite işaret edebilir.

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST)

Yaygın olmayan: Kanda bilirübin artışı

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Ağır karaciğer hasarı

Primer olarak altta yatan ciddi hastalığı bulunan hastalarda levofloksasin ile bazen ölümcül olabilen akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4), hepatit.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu (bkz. Bölüm 4.4), eritema multiforme, fotosensitivite reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4), lökositoklastik vaskülit.

Bazen ilk dozu takiben bile mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (Bkz. bölüm 4.4) (Örneğin Aşil tendonunda gelişebilir), Myastenia Gravis'li hastalarda özel önem taşıyan kas güçsüzlüğü (Bkz. bölüm 4.4 Myastenia Gravis'in şiddetlenmesi)

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Rabdomiyoliz, tendon rüptürü (örn. Aşil tendonu) (bkz. bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği (örn. interstisyel nefrite bağlı)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Ateş

Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

Çok seyrek: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre levofloksasinin 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 ambulator peritoneal diyaliz, levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC Kodu: 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: *Bacillus anthracis*, *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 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:** *Campylobacter jejuni/coli* **Anaerob:** *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:** *Bacterioides thetaiotaomicron* **Diğer:** *Mycobacterium avium*

* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

** *Pseudomonas aeruginosa* etkenli nozokomiyal enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi gerekebilir.

Direnç

Levofloksasine direnç, tip II topoizomeraz, DNA giraz ve topoizomeraz IV hedef bölge mutasyonlarıyla, aşamalı bir süreç sonucunda kazanılır. Permeasyon bariyeri (*Pseudomonas aeruginosa*'da siktir) ve pompa mekanizmaları gibi diğer direnç mekanizmaları da levofloksasine duyarlılığı etkileyebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan verilen levofloksasin 1 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur. Mutlak biyoyararlanımı %100'dür Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.

Dağılım:

Levofloksasinin yaklaşık %30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.

Günde 500 mg çoklu doz levofloksasin ile göz ardı edilebilir bir birikim gözlenmiştir. Günde iki kez 500 mg uygulanmasının ardından az miktarda da olsa bir birikim bulunmaktadır.

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:

Bronşial 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 konsantrasyon 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). Atılımı 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:

Clcr [ml/dak]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/dak]	13	26	57
t _{1/2} [saat]	35	27	9

Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin 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 her hangi bir kanıt yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Levofloksasinin oral uygulanmasından sonra farelerde ve ratlarda elde edilen medyan letal doz (LD₅₀) değerleri 1500-2000 mg/kg aralığındadır.

Maymunlara oral olarak 500 mg/kg uygulaması, kusma dışında etkisi küçük miktarda azalmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi: Rat ve maymunlarda gavaj ile besleme yapılarak 1 – 6 ay boyunda çalışma yürütülmüştür. Ratlarda 1 ve 6 aylar içinde günde 50, 200, 800 mg/kg ve 20, 80, 320 mg/kg dozlar, maymunlarda günde 1 ve 6 aylar içinde günde 10,30, 100 mg/kg ve 10, 25, 62.5 mg/kg dozlar uygulanmıştır. Azaltılmış yiyecek ile birlikte özellikle 200 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda ve hemotolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki küçük miktardaki değişiklikler ratlardaki tedaviye yanıtı çok az etkilemiştir. Bu çalışmalarda Yan Etki Gözlemlenmeyen Düzeyler (NOELs), 1 ve 6 aydan sonra sırasıyla 200 ve 20 mg/kg/gün olarak değerlendirilmiştir.

Maymunlarda 100 mg/kg/gün oral uygulamanın ardından toksisite, aynı dozda diğer hayvanlarda salivasyon, diyare ve üriner pH ile birlikte minimaldir. 6 aylık çalışmalarda toksisite görülmemiştir. (NOELs), 1 ve 6 aydan sonra sırasıyla 30 ve 62.5 mg/kg/gün olarak sonuçlandırılmıştır.

6 aylık çalışmalarda NOELs maymun ve ratlarda sırasıyla 20 ve 62.5 mg/kg/gün olarak bulunmuştur.

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.

Karsinojenik potansiyel: Ratlarda diyetle verilmesi ile iki yıllık bir çalışmada karsinojenik 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 göstermiştir (büllöz oluşum ve kaviteler). Bu bulgular genç hayvanlarda daha fazla dikkat çekmiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102

Hidroksipropil metil selüloz

Krospovidon

Sodyum stearil fumarat

Titanyum dioksit (E 171)

Hipromelloz

Polietilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, beyaz opak PVC/PE/PVDC-Al folyo blister ambalajda 7 film tablet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10

34768 Ümraniye / İstanbul

(216) 633 60 00

(216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

210/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ