

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLEFLOK 750 mg/150 ml I.V. infüzyon için çözelti içeren flakon

Steril-Apirojen

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakonda (150 ml) 750 mg levofloksasin'e eşdeğer 768.690 mg levofloksasin hemihidrat.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....1350.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti içeren flakon

Açık sarı-yeşil renkli, berrak çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonlarda endikedir:

\* Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae* ya da *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu hastane pnömonisi.

Şüphelenilen patojen *Pseudomonas aeruginosa* ise bir anti-psödomonal  $\beta$ -laktam ile kombine tedavi önerilir.

\* *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç direnci bulunan türler de dahil), *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ya da *Chlamydia pneumoniae*'nin neden olduğu toplumdan kazanılmış pnömoni

\* *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* ya da *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu akut sinüzit

\* *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pneumoniae*'nin sebep olduğu kronik bronşitin akut alevlenmesi

\* Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* ya da *Proteus mirabilis*'in sebep olduğu komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu abse, selülit, furonkül, impetigo, piyoderma, yara enfeksiyonları içeren komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

\* *Escherichia coli*'nin neden olduğu akut piyelonefrit tedavisi

\* *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* veya *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları

\* *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* veya *Staphylococcus saprophyticus*'un neden olduğu komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonları

\* *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* veya metisiline duyarlı *Staphylococcus epidermidis*'in sebep olduğu kronik bakteriyel prostatit

\* Solunum yoluyla geçen şarbon durumunda, *Bacillus anthracis*'e maruz kalmayı takiben, hastalığın ortaya çıkışını azaltmak ve ilerlemesini yavaşlatmak için de endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VOLEFLOK, günde tek doz veya iki kez uygulanabilir. Enfeksiyonun tipi, şiddeti ve etken patojenin duyarlılığına göre doz ayarlaması yapılır. I.V. uygulamadan birkaç gün sonra hastanın durumuna göre oral uygulamaya geçilebilir. Parenteral ve oral formun biyoşdeğerliliği aynı olduğundan aynı dozajın her iki formda da uygulanması mümkündür.

Böbrek fonksiyonu normal (kreatinin klerensi>50 ml/dakika) olan hastalar için doz şeması:

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Kullanım Süresi
Toplumda edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit dahil, komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg*	10 gün
Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg	3 gün
Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Hastanede edinilmiş pnömoni	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün

Prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Akut sinüzit	Günde tek doz 500 mg	10-14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7 gün
Solunum yoluyla geçen şarbon durumunda	Günde tek doz 500 mg**	60 gün

\* Şiddetli enfeksiyonlarda dozajın artırılması düşünülmelidir.

\*\* Solunum yolu ile geçen şarbon'a maruz kalındığından şüphelenildiğinde veya maruz kalıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede siprofloksasin uygulamasına başlanmalıdır.

#### Uygulama şekli:

VOLEFLOK, günde tek doz veya iki kez yavaş intravenöz infüzyon (60-90 dakika) ile maksimum 14 gün süreyle uygulanır. Birkaç gün içinde intravenöz uygulamadan oral forma geçiş mümkündür.

Bakteriyel kontaminasyonu önlemek için kauçuk tıpa delindikten hemen sonra (en geç 3 saat içinde) VOLEFLOK uygulanmalıdır. İnfüzyon süresince şişenin ışıktan korunmasına gerek yoktur. Bir defalık kullanım içindir. Kullanılmayan kısım atılır.

VOLEFLOK sadece bölüm 6.6.'da belirtilen geçimli olduğu infüzyon solüsyonları ile karıştırılarak kullanılmalıdır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer tarafından metabolize edilmediğinden ve böbrek yoluyla atıldığından karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\leq$  50 ml/ dakika) olan hastalar için doz şeması:

	<b>250mg/24saat</b>	<b>500mg/24saat</b>	<b>500mg/12saat</b>	<b>750mg/24saat</b>
<b>Kreatinin klerensi</b>	<b>İlk doz 250mg</b>	<b>İlk doz 500mg</b>	<b>İlk doz 500 mg</b>	<b>İlk doz 750mg</b>
50-20 ml/dk	Sonra: 125 mg/24saat	Sonra: 250 mg/24saat	Sonra: 250 mg/12saat	Sonra: 750 mg/48saat
19-10 ml/dk	Sonra: 125 mg/48saat	Sonra: 125 mg/24saat	Sonra: 125 mg/12saat	Sonra: 500 mg/48saat
< 10 ml/dk (Hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte)**	Sonra: 125 mg/48saat	Sonra: 125 mg/24saat	Sonra: 125 mg/24saat	Sonra: 500 mg/48saat
** Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulator peritoneal diyalizde ek bir doza gerek yoktur.				

##### Pediyatrik popülasyon:

VOLEFLOK pediyatrik hastalarda ve 18 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Normal böbrek fonksiyonlu yaşlı hastalarda doz ayarına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- \*Epilepsisi olan hastalarda,
- \*Levofloksasin ve florokinolon grubu antibakteriyel ilaca aşırı duyarlılığı olanlarda,
- \*Florokinolon grubu antibakteriyel kullanımına bağlı tendon rahatsızlığı öyküsü olanlarda,
- \*18 yaş altındakilerde,
- \*Gebe ve süt veren annelerde kontrendikedir .

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Pediyatrik hastalarda, adolesanlarda (18 yaş altı), hamile kadınlarda ve emziren annelerde levofloksasinin emniyet ve güvenirliliği tespit edilmemiştir.**

İnfüzyon verilirken dikkat edilecek noktalar: VOLEFLOK, infüzyon uygulamasında (en az 60 dakika) hasta izlenmelidir. Bazen taşikardi ve kan basıncında düşme, nadir vakalarda kan basıncının belirgin olarak düşmesi ve dolaşım kollapsı ortaya çıkabilir. Kan basıncında dikkati çekecek kadar bir düşme gözlenirse infüzyon hemen kesilmelidir.

*P.aeruginosa*'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde başka bir antibiyotikle kombinasyon gerekebilir.

VOLEFLOK, SSS şikayetleri olup konvülsiyona eğilimli olanlarda, nonsteroidal antiinflatuar ilaç ve fenbufen tedavisinin birlikte uygulandığı veya konvülsiyon eşliğini düşürdüğü bilinen teofilin gibi bir ilaç ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Bazen anafilaktik şok olarak ortaya çıkan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ilk dozda bile görülebilir. Hipersensitivite reaksiyonları, kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon/şok, bilinç kaybı, anjiyoödem (bronkospazm, nefes darlığı, akut respiratuar disteres dahil), dispne, ürtiker, kaşıntı gibi ciddi reaksiyonlarla birlikte. Akut hipersensitif reaksiyonlarda VOLEFLOK tedavisi kesilmeli ve antihistaminikler, kortizon kullanılmalı, hava yolunun açık tutulması dahil resistasyon çalışmaları yapılmalıdır.

Tedavi sırası veya sonrasında şiddetli, ısrarlı, kanlı diyare ortaya çıkarsa *Clostridium difficile*'e bağlı psödomembranöz enterokolit düşünülmeli ve VOLEFLOK uygulaması durdurularak uygun destekleyici ve/veya spesifik tedavi uygulanmalıdır. Bu gibi durumlarda barsak hareketlerini engelleyen ilaçlar kullanılmamalıdır .

Böbrek yetersizliği olanlarda dozu kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (Kullanım şekli ve dozuna bakınız) .

Nadiren görülen tendinitten şüphelenildiğinde VOLEFLOK uygulaması bırakılarak etkilenen tendonun hareketsiz hale getirilmesi sağlanarak uygun tedavi tatbik

edilmelidir. Tendinit tedaviye başlandıktan 48 saat sonra ortaya çıkabilir. Tendinit ve tendon rüptürü riski yaşlılık ve kortikosteroid kullanımında artar.

İnsulin, gliburid veya glibenglamid gibi oral hipoglisemik ilaç kullanan diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyi değişiklikleri (hiper ve/veya hipoglisemi) bildirildiğinden bu grup hastalarda kan glukoz düzeyi izlenmelidir. Hipoglisemi ortaya çıkarsa VOLEFLOK uygulaması bırakılmalı ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır.

*Pseudomonas aureginosa*'nın etkili olduğu nazokomiyal enfeksiyonlarda diğer antibiyotiklerle kombinasyon gerekebilir.

Nadiren de olsa fotosensitizasyon görülebileceğinden ilaç kullanan kişilerin kuvvetli güneş ışığına veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları tavsiye edilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivite eksikliği olanlarda kinolon grubu antibakteriyeller hemolitik reaksiyonlara neden olabileceğinden birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Levofloksasin dahil kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar bildirilmiştir. Çok nadir vakalarda bu durum, levofloksasinin tek dozundan sonra bazen kişilik değişimi ve intihara kadar ilerlemiştir. Bu reaksiyonların geliştiği hastalarda levofloksasin kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Levofloksasin, psikotik hastalarda ya da psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Levofloksasin dahil fluorokinolon alan hastalarda duysal ya da sensorimotor periferik nöropati bildirilmiştir. Levofloksasin, nöropati semptomları görülen hastalarda geri dönülemeyen durumların gelişmesini önlemek için kesilmelidir.

Levofloksasin ile özellikle altında ciddi hastalık (örn. sepsis) yatan hastalarda hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine kadar hepatik nekroz vakaları bildirilmiştir. Anoreksi, sarılık, koyu idrar, prurit ya da tender abdomen gibi karaciğer hastalık semptomları ve işaretleri gelişirse hastalara tedaviyi durdurmaları ve doktorlarına haber vermeleri tavsiye edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda (150 ml'lik dozunda) 531,31 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**

*Antiasidler , sukralfat, metal iyonlar, multivitaminler:*

Oral uygulanan antiasit, sukralfat, multivitamin veya metal katyonları ile intravenöz kinolon uygulaması arasındaki etkileşime dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Ancak hiçbir kinolon, magnezyum gibi multivitamin katyonları içeren çözeltilerle birlikte aynı intravenöz yol üzerinden uygulanmamalıdır.

*Teofilin:* Yapılan klinik çalışmada levofloksasinin teofilinin plazma konsantrasyonu, AUC'si ve diğer parametrelerinde anlamlı etkisi tesbit edilmemiştir. Buna rağmen teofilin ile diğer kinolonların birlikte kullanımı teofilin eliminasyon yarı ömründe uzama, serum düzeyinde yükselme ve teofiline bağlı yan etkilerde artış ile sonuçlanabilir.

*Siklosporin:* Siklosporin ile birlikte levofloksasin kullanımında siklosporinin yarı ömrü % 33 oranında artar. Klinik olarak anlamlı olmayan bu artış, siklosporin dozunun ayarlanmasını gerektirmez.

*Probenesid ve simetidin:* Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda tubuler böbrek sekresyonunu etkileyen probenesid ve simetidin levofloksasin ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır .

*Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar:* Bu grup ilaçlarla birlikte kullanıldığında SSS stimülasyonu ve konvülsiyon nöbetleri artabilir .

*Antidiyabetikler :* Bu grup ilaçlarla birlikte kullanımda hiperglisemi veya hipoglisemi görülebileceğinden kan glukoz düzeyi dikkatle izlenmelidir.

*K vitamini antagonistleri:* Tedavisi K vitamini antagonistleri ile yapılan hastalarda pıhtılaşma testleri dikkatle takip edilmelidir. Levofloksasin ile bir K vitamini antagonistinin (varfarin gibi) birlikte kullanılarak tedavi edildiği hastalarda pıhtılaşma testlerinde (PT/INR) ve/veya kanamada şiddetli olabilen artışlar bildirilmiştir.

*Diğer ilaçlar:* Kalsiyum karbonat, digoksin, varfarin ile birlikte uygulamada levofloksasin farmakokinetiğinde klinik anlamı olacak bir değişiklik görülmemiştir . QT intervalini uzatan ajanların (eritromisin, sisaprid, antipsikotikler, siklik antidepressanlar, Sınıf Ia ve III anti aritmikler) levofloksasinle kullanımından kaçınılmalıdır.

Azosilin, simetidin, probenesid, renal sekresyonu azaltarak levofloksasin düzeylerini artırır.

Antineoplastik ajanlarla birlikte kullanımı levofloksasin düzeyini azaltabilir. Kortikosteroidler ise tendon rüptürü riskini arttırabilir.

Levofloksasin Mycobacterium tuberculosis'in üremesini inhibe edebilir, bu nedenle tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı-negatif sonuçlara sebep olabilir.

Levofloksasin ile tedavi sırasında idrarda opiatların veya porfirinlerin tayini yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Bu nedenle bu maddelerin pozitif sonuçlarının daha fazla spesifik metotla teyit edilmesi gerekebilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VOLEFLOK gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Hamilelerde yapılmış güvenli çalışmalar olmadığından ve florokinolonların gelişen organizmanın kıkırdakları üzerine olan zararlı etkisi nedeniyle VOLEFLOK gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hekimin tavsiyesi ile ilacın gebe kadına sağlayacağı faydanın fötüs üzerinde olabilecek riskten üstün görüldüğü durumlarda kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Kinolonlar anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). VOLEFLOK emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Levofloksasinin fertilité üzerine etkisi yoktur ve sadece maternal toksisitenin bir sonucu olarak fetus gelişimini geciktirir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bazı yan etkileri kişinin konsantrasyon, refleks ve reaksiyon yeteneğini azaltabileceğinden motorlu taşıt veya iş makinesi kullanırken dikkatli olunmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Enfeksiyonlar ve infestasyonlar**

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

##### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Yaygın olmayan : Lökopeni, eozinofili  
Seyrek : Trombositopeni, nötropeni  
Çok seyrek : Agranülositoz  
Bilinmeyen : Pansitopeni, hemolitik anemi

### **İmmun sistem bozuklukları**

Çok seyrek : Anafilaktik şok (bölüm 4.4. e bakınız)

Anafilaktik ve anifaktoid reaksiyonlar, bazen ilk dozdan sonra bile oluşabilir.

Bilinmeyen: Aşırı duyarlılık (bölüm 4.4. e bakınız)

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan : Anoreksi

Çok seyrek : Hipoglisemi (özellikle diyabetik hastalarda) (Bölüm 4.4. e bakınız)

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan : Uykusuzluk, sinirlilik

Seyrek :Psikotik bozukluklar, depresyon, konfüzyonal durum, ajitasyon, anksiyete

Çok seyrek :İntihar fikri ya da teşebbüsü dahil kendi kendini tehlike sokacak hareketleri içeren psikotik reaksiyonlar, halusinasyonlar.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan : Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Seyrek : Konvülsiyon, tremor, parastezi

Çok seyrek : Duyusal ya da sensorimotor periferel nöropati, tat alma duyusunun kaybolması dahil tat alma bozukluğu, koku alma duyusunun kaybolması dahil koku alma duyusunda bozukluk

### **Göz bozuklukları**

Çok seyrek : Görme bozuklukları

### **Kulak ve labirent bozukluklar**

Yaygın olmayan : Vertigo

Çok seyrek : Duyma duyusunda zayıflama

Bilinmeyen : Kulak çınlaması

### **Kardiyak bozukluklar**

Seyrek : Taşikardi

Bilinmeyen : Uzamış QT aralığı

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın : Filebit

Seyrek : Hipotansiyon

### **Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar**

Seyrek : Bronkospazm, dispne

Çok seyrek : Alerjik pnömoni



### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın	: Diyare, bulantı
Yaygın olmayan	: Kusma, karın ağrısı, dispepsi, gaz, kabızlık
Seyrek	: Kanlı diyare (çok seyrek vakalarda psödomembranöz kolit dahil enterokolit'i gösterebilir.)

### **Karaciğer ve safra kesesi bozuklukları**

Yaygın	: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST, alkalın fosfataz, GGT)
Yaygın olmayan	: Kan bilirubininde artış
Çok seyrek	: Hepatit
Bilinmeyen	: Sarılık ve akut karaciğer yetmezliği olan vakalar dahil ciddi karaciğer bozukluğu (özellikle ciddi hastalığı olan hastalarda) bildirilmiştir.

### **Deri ve subkutan doku bozuklukları**

Yaygın olmayan	: Kızarıklık, prurit
Seyrek	: Ürtiker
Çok seyrek	: Anjiyonörotik ödem, ışığa duyarlılık reaksiyonları
Bilinmeyen	: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiform, hiperhidroz

Bazen ilk dozdan sonra bile mukokutanöz reaksiyonlar oluşabilir.

### **Kas- İskelet sistemi ve yumuşak doku bozuklukları**

Seyrek	: Tendinit dahil tendon rahatsızlıkları (örn. Aşıl tendonu), artralji, miyalji
Çok seyrek	: Tendon rüptürü. Bu yan etki tedaviye başlandıktan sonra 48 saat içinde oluşabilir ve çift taraflı olabilir, kas zayıflığı, özellikle myasthenia gravis'li hastalarda önemli olabilir.
Bilinmeyen	: Rabdomiyoliz

### **Renal ve üriner sistem bozuklukları**

Yaygın olmayan	: Kan kreatininde artış
Çok seyrek	: Akut böbrek yetmezliği (örn. İnterstitial nefrit'le ilişkili)

### **Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları**

Yaygın olmayan	: Asteni
Çok seyrek	: Pireksi
Bilinmeyen	: Ağrı (sırt, göğüs ve eklem ağrısı dahil)

Florokinonlarla ilişkili olarak görülen diğer yan etkiler:

- ekstrapiramidal semptomlar ve kas koordinasyonunun diğer bozuklukları
- hipersensitivite vaskulit
- porfirili hastalarda porfiri atakları

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz kullanımında SSS belirtileri olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı, QT aralığında artış ve konvülziyon ile gastrointestinal sistem reaksiyonları, bulantı ve mukoza erozyonu görülebilir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Bu gibi durumlarda semptomatik tedavi uygulanıp gastrik lavaj yapılmalı, mide mukozasının korunması için antiasit uygulanmalıdır. Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator diyaliz levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon grubu antibakteriyel

ATC kodu: J01MA12

Etki mekanizması

Levofloksasin, kinolon grubu antimikrobiyal ajan olan ofloksasinin L-izomeridir ve geniş spektrumlu bir antibakteriyeldir. Bakterisit etkisini duyarlı mikroorganizmalarda topoizomeraz IV ve DNA giraz enzimini (tip II topoizomeraz) inhibe ederek gösterir.

Mikrobiyolojisi

İnvitro ve klinik olarak etkili olduğu mikroorganizmalar :

Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar : *Enterococcus faecalis* , *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı), *Staphylococcus epidermidis* (metisiline duyarlı), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (penisiline dirençli suşlar dahil), *Streptococcus pyogenes* .

Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar: *Enterobacter cloacea*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aureginosa*, *Serratia marcescens*.

Diğer organizmalar : *Chlamydia pneumoniae* , *Mycoplasma pneumoniae* .

İnvitro olarak etkili fakat klinik önemi bilinmeyen mikroorganizmalar :

Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar: *Staphylococcus haemolyticus*, C ve G grubu streptokoklar, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri* .

Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar : *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii* , *Bordetella pertusis*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*. *Enterobacter sakazakii*, *Enterobacter agglomerans*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morgani*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens* .

Anaerobik Gram pozitif mikroorganizmalar : *Clostridium perfringens*.

Diğer organizmalar: *Chlamydia psittaci*

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Levofloksasin, florokinolon grubu bir antibiyotik olup kimyasal olarak, ofloksasin'in S-enantiomer (L-izomer)'dir. Hafif sarımsı beyaz ile sarı-beyaz arası renkte kristalize tozdur. 0.2 N sodyum hidroksit çözeltisinde çözünür. Kimyasal olarak, (-)-(S)-9-floro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-6-karboksilik asit hemihidrat'dır ve 370.38 molekül ağırlığına sahiptir.

### Emilim:

Oral kullanımda tam ve hızlı olarak emilir ve plazma doruk konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşılır. Levofloksasin tek doz intravenöz uygulamasını takiben, ortalama pik plazma konsantrasyonu 60 dakikanın üzerinde infüzyonu yapılan 500 mg'lık bir dozdan sonra  $6.2 \pm 1.0$  µg/ml'dir ve 90 dakikanın üzerinde infüzyonu yapılan 750 mg'lık bir dozdan sonra ise  $11.5 \pm 4.0$  µg/ml'dir.

Oral ve I.V. uygulamanın farmakokinetiği linear ve benzer olduğundan oral ve I.V. uygulamadan birinden diğerine geçiş yapılabilir. Kararlı durum konsantrasyonuna, günde bir defa 500 mg ve 750 mg'lık dozun uygulanmasını takiben 48 saat içinde ulaşır. Günde bir defalık çoklu IV doz rejimini takiben elde edilen ortalama doruk ve plazma konsantrasyonu, 500 mg'dan sonra sırasıyla yaklaşık  $6.4 \pm 0.8$  ve  $0.6 \pm 0.2$  µg/ml ve 750 mg'dan sonra ise  $12.1 \pm 4.1$  ve  $1.3 \pm 0.71$  µg/ml'dir.

### Dağılım:

Levofloksasinin dağılım hacmi, tek ve çoklu 500 mg ve 750 mg'lık dozlardan sonra genellikle 74 ile 112 L arasındadır, vücut dokularına geniş bir dağılım gösterir. Levofloksasin, doz uygulamasından yaklaşık 3 saat sonra cilt dokusunda ve blister (kabarcık) sıvılarında doruk düzeylere ulaşır. Akciğer dokusuna geçer. Akciğer dokusundaki konsantrasyonu, genellikle plazma konsantrasyonundan 2 -5 kat daha fazladır ve tek 500 mg'lık oral dozun verilmesinden sonra 24 saatlik sürede yaklaşık 2.4 – 11.3 µg/g aralığındadır.

İlaç konsantrasyonuna bağlı olmaksızın % 24-38 oranında serum albümine bağlanır.

### Biotransformasyon:

Levofloksasin, plazma ve idrarda sterokimyasal olarak stabil olup metabolik olarak enantiomeri olan D-ofloksasin'e çevrilmez. Levofloksasin, az miktarda metabolize edilir ve çoğunlukla değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral kullanımda değişmeden % 87'si 48 saat içinde, % 4'ten azı 72 saat içinde feçeste ve % 5'ten azı da düşük farmakolojik aktiviteli demetil ve N-oksid metaboliti olarak idrarda tesbit edilir. Bu metabolitler, düşük farmakolojik aktiviteye sahiptir.

### Eliminasyon:

Levofloksasin çoğunlukla değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral ve I.V. tek ya da çoklu doz plazma eliminasyon yarı ömrü 6-8 saattir. % 85'i değişmeden idrar ile atılır.

Böbrek yetersizliğinde eliminasyon gecikir. Simetidin ya da probenesid ile birlikte verildiğinde böbreklerden atılımı %24-35 azalır .

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Levofloksasin, 50 ile 600 mg lık bir aralığın üzerinde lineer bir farmakokinetik gösterir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Geriyatrik: Yaşlı ve gençler arasında levofloksasin farmakokinetiği açısından bir farklılık yoktur.

Pediyatrik: Pediyatrik hastalarda levofloksasin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Cinsiyet: Levofloksasin farmakokinetiğinde dişi ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Renal yetersizlik: Renal yetersizlikli hastalarda (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) levofloksasin klerensi azalır ve plazma eliminasyon yarı ömrü uzar. Bu hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Hepatik yetersizlik: Hepatik yetersizlikli hastalarda levofloksasin farmakokinetiği çalışılmamıştır. Levofloksasin farmakokinetiğinin karaciğer yetersizliğinden etkilenmesi beklenmez.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Farelerde yapılan biyomiktar tayini ile levofloksasinin insanlara önerilen en yüksek dozun (750 mg) 1.4 katında bile karsinojenik olmadığı tespit edilmiştir. Levofloksasin, mutajenik değildir. Levofloksasin, insanlara önerilen en yüksek dozun 4.2 katı ile karşılaştırıldığında 360 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda farelerde üremeyi ve fertilitiyi etkilememiştir.

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Konsantre hidroklorik asit (pH 4,0 – 6,0 için)

Enjeksiyonluk su

**6.2. Geçimsizlikler**

VOLEFLOK heparin veya alkali (sodyum hidrojen karbonat gibi) çözeltiler ile karıştırılmamalıdır.

Bölüm 6.6’da belirtilen tıbbi ürünler dışındaki ürünler ile karıştırılmamalıdır.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay

Ambalajından çıkarıldıktan sonra oda ışığında dayanma süresi: 3 gün

Plastik tıpa delindikten sonraki dayanma süresi: 3 saat

Bakteriyel kontaminasyonu önlemek için kauçuk tıpa delindikten hemen sonra VOLEFLOK uygulanmalıdır

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

150 cc şeffaf flakon ve kullanma talimatı içeren karton kutu.

#### **6.6. Beşeri tbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Bakteriyel kontaminasyonu önlemek için kauçuk tıpa delindikten hemen sonra (en geç 3 saat içinde) VOLEFLOK uygulanmalıdır. İnfüzyon süresince şişenin ışıktan korunmasına gerek yoktur. Bir defalık kullanım içindir. Kullanılmayan kısım atılır.

VOLEFLOK sadece aşağıda belirtilen geçimli olduğu infüzyon solüsyonları ile karıştırılarak kullanılmalıdır:

- % 0.9 sodyum klorür çözeltisi
- % 5 dekstroz
- % 2.5 dekstroz, ringer çözeltisi içinde
- Parenteral beslenme için hazırlanmış kombinasyon çözeltileri (amino asitler, karbohidratlar, elektrolitler)

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0216 492 57 08

Faks. : 0216 334 78 88

E-posta : info@kocakilac.com

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

224/38

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:12.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**