KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTILMASI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLENMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ ADVERS REAKSİYONLAR

- LEVOZER de dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
  - Tendinit ve tendon yırtılması
  - Periferal nöropati
  - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlendiği hastalarda LEVOZER kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- LEVOZER de dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda LEVOZER kullanımından kaçınılmalıdır.

- LEVOZER'in de dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarda ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
  - Akut bakteriyel sinüzit
  - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVOZER 500 mg film kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.l'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Çentikli, beyaz renkte, oblong film kaplı tablet

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Akut bakteriyel sinüzit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesinde alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

Buna ilave olarak üriner enfeksiyonlarda antibiyogramla duyarlık kanıtlanması gerekmektedir.

LEVOZER film kaplı tablet levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

• Akut bakteriyel sinüzit

• Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

• Toplumda edinilmiş pnömoni

• Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Yukarıda bahsedilen enfeksiyonlar için LEVOZER 500 mg Film Kaplı Tablet, yalnızca bu enfeksiyonların ilk tedavisi için önerilen antibakteriyel maddelerin kullanılması uygun olmadığı zaman kullanılmalıdır.

• Piyelonefrit ve komlike üriner sistem enfeksiyonları (bkz.Bölüm 4.4)

• Kronik bakteriyel prostatit

• Şarbon İnhalasyonu: maruziyet sonrası proflaksi ve küratif tedavi (bkz. Bölüm 4.4)

İntravenöz levofloksasin ile ilk tedavi sırasında düzelme göstermiş olan hastalarda LEVOZER 500 mg Film Kaplı Tablet de terapi sürecini tamamlamak için kullanılabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda, resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

LEVOZER film kaplı tablet günde bir veya iki kez uygulanır.

Dozaj enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına bağlıdır.

İntravenöz levofloksasin ile ilk tedavi sırasında düzelme göstermiş olan hastalarda LEVOZER 500 mg Film Kaplı Tablet de terapi sürecini tamamlamak için kullanılabilir; Parenteral ve oral şekillerin biyoeşdeğerliği göz önüne alındığında, aynı dozaj kullanılabilir.

Pozoloji:
LEVOZER 'in aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klerensi > 50mL/dakika) olan hastalarda dozaj

Endikasyon	**Günlük dozaj** (enfeksiyonun şiddetine göre)	**Tedavi süresi**
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 500 mg	10-14 gün
Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi**	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Toplumda edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit	Günde tek doz 500 mg	3-10 gün
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-14 gün
Kronik bakteriyal prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz veya iki kez 500 mg	7-14 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

Uygulama şekli:
LEVOZER ezilmeden, yeterli miktarda sıvıyla yutulmalıdır. Dozaja uyulmak için çentik çizgisinden bölünebilir. Film tabletler yemeklerle beraber veya yemek arasında alınabilir. Emiliminde azalma olabileceğinden, LEVOZER, magnezyum veya alüminyum veya demir tuzları veya çinko tuzları içeren antasitler veya didanozin (sadece alüminyum ya da magnezyum içeren tamponlayıcı ajanlar içeren didanozin formülasyonları) ve sukralfatın uygulamasından en az iki saat önce veya sonra alınmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Aşağıdaki tabloda

belirtilen şekilde kullanılır.

Kreatinin klerensi < 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 250 mg**	**ilk doz 500 mg**	**ilk doz 500 mg**
50-20 ml/dakika	*sonra:* 125 mg/24 saat	*sonra:* 250 mg/24 saat	*sonra:* 250 mg/12 saat
19-10 ml/dakika	*sonra:* 125 mg/48 saat	*sonra:* 125 mg/24 saat	*sonra:* 125 mg/12 saat
<10 ml/dakika (hemodiyazliz ve sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz ile birlikte)*	*sonra:* 125 mg/48 saat	*sonra:* 125 mg/24 saat	*sonra:* 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:
LEVOZER çocuklarda büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Geriyatrik 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 LEVOZER (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya LEVOZER film kaplı tabletin bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya kinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Florokinolon grubu bir antibakteriyel 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

Aort anevrizması ve diseksiyon

Epidemiyolojik çalışmalar, florokinolon kullanımından sonra özellikle yaşlı popülasyonda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış olduğunu bildirmektedir.

Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma hastalığı pozitif olan hastalarda, önceden aort anevrizması ve/veya aort diseksiyonu teşhisi konulan hastalarda, aort anevrizması ve diseksiyonu için diğer risk faktörlerini ya da predispozan durumları içeren hastalarda (örn. Marfan sendromu, vasküker Ehlers-Danlos sendromu, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, hipertansiyon, bilinen ateroskleroz) sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır.

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara acil servise derhal başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Tendinit ve tendon reptürü, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar

LEVOZER dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kasiskelet ve periferal sinir sistemi (tendinit, tendon reptürü, tendonlarda şişme ve enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) atralji, miyalji, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz bölüm 4.8.).

Bu reaksiyonlar, LEVOZER'e başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda LEVOZER derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda LEVOZER dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

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 alınamadığında, patojen izole edilerek mikrobiyolojik tanı konmalı ve patojenin duyarlılığına dair kanıt aranmalıdır.

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için LEVOZER 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 LEVOZER film kaplı tablet, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Önceden merkezi sinir sistemi lezyonu bulunan, konvülsiyona eğilimli olan hastalarda, fenbufen ve benzeri non-steroidal antiinflamatuar 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)

LEVOZER 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, LEVOZER tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye (örn. oral vankomisin, teikoplanin veya metranidazol) 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 LEVOZER reçete edildiyse, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa LEVOZER 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 bülloz reaksiyonlar:
Levofloksasin ile Stevens Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi ağır bülloz 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 uygulaması 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 florkinolon verilen hastalarda QT aralığında uzama bildirilmiştir.

Levofloksasin de dahil 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).

Miyastemia 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 LEVOZER 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 değerlendirilmeleri 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 eğilim artabilir, bu yüzden levofloksasin bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Periferik nöropati
Levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, başlangıcı hızlı olabilen duyusal veya duyusal-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 anthrasis duyarlılığı verilerini, hayvanlardaki deneysel verileri ve insanlardaki sınırlı verileri temel almaktadır. Tedaviyi uygulayan doktor, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası uzlaşı belgelerine başvurmalıdır.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar
K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda birlikte Levofloksasin 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.

LEVOZER'in içeriğinde bulunan ve renklendirici olarak kullanılan yardımcı maddeler, duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Bu tıbbi ürün uyarı gerektiren yardımcı madde içermemektedir.

4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Magnezyum veya alüminyum veya demir veya çinko içeren ilaçlar
İki veya üç değerlikli katyon içeren demir tuzları gibi prepartaler ya da magnezyum ve alüminyum içeren ilaçlar (örn. antasidler) ile birlikte uygulandığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından, bu ilaçlar LEVOZER film kaplı tablet uygulanmasından en az iki saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).
Kalsiyum tuzları levofloksasininin oral emilimi üzerinde minimal etki gösterir.

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

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar
Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antienflamatuvar 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 anlamlık taşıması ihtimali yoktur.

Siklosporin

Siklosporin yarı-ömrü, levofloksasin ile birlikte uygulandığında %33 oranında artmaktadır.

K vitamini antagonistleri

Levoflaksinin 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

Lovofloksasin diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örneğin Sınıf IA ve III antiartimikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler) 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 LEVOZER 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 zara verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, LEVOZER 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, LEVOZER tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

LEVOZER'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8.Istenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler 5000'den fazla hastanın katıldığı klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde sunulan istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sınıflandırılmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları, patojen direnci

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofıli
Seyrek: Nötropeni, trombositopeni
Bilinmeyen (pazarlama sonrası veriler): Pansitopeni, agranülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Anjiyoödem

Bilinmiyor (pazarlama sonrası verileri): Anafilaktik şok, anaflaktoid 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: Sersemlik, baş ağrısı

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

Konvülsiyonlar, parestezi (bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Duyusal ve duyusal-motor periferik nöropati (bkz.

Bölüm 4.4), diskinezi, ekstrapiramidal bozukluk, tad 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 sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

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 bilirubin 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 deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Steven-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 sistemi 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 yolu 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 uygulamasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

Çok seyrek: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel:0800 312 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre LEVOZER film kaplı tabletin 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.l. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar
ATC kodu: J01MA12

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 etki yapar.

Antibakteriyal 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.

İn vitro olarak levofloksasinin aşağıda belirtilen patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir:

Gram-pozitif aerob: *Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, Enterecoccus* 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-laktamaznegatif)***, *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-pozitik 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: *Bacteriodes thetaiotaomicron*

Diğer: *Mycobacterium avium*
* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.
*** Pseudomonas aeruginosa etkenli nozokomiyal enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi gerekebilir.*

5.2.Farmakokinetik özellikler
Genel 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 Alveaolar 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. Levofoksasin stereokimyasal olarak stabildir ve izomerik dönüşüme uğramaz.

Eliminasyon:
Levofloksasin oral ve intravenöz verilmesini takiben, plazmadan göreceli olarak yavaş elimine olur ($t_{½}$: 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 özelikler:
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 herhangi 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 yoldan 500mg/kg uygulaması, kusma dışında etkisi küçük miktarda azalmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi: Rat ve maymunlarda gavaj ile besleme yapılarak 1 – 6 ay boyunca 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 çalışmalardaki 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.

Reprodüktif toksisite: Levofloksasin, ratlarda 360 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 100 mg/kg/gün'e kadar intravenöz dozlarda fertilite veya reprodüktif 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 fertilite üzerinde bir etkisi olmamıştır ve fötuslar 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. *İn 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 fotokarsinojenisite 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).

Eklemlerde 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 ÖZELLİKLER

6.l.Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:
Hidroksipropil selüloz-L
Krospovidon
Mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

Film kaplama:
Sepifilm LP 761 Blanc-White
Saf su

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

7 film tabletlik şeffaf PVC-PE-PVDC /Alu bilisterden oluşan ambalajlardadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Kentfarma İlaç A.Ş.

Beykoz / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI) :

2024/84

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ :

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :