

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

• LEXUR da 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 gözlemlendiği hastalarda LEXUR kullanımını derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

• LEXUR da dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda LEXUR kullanımından kaçınılmalıdır.

• LEXUR'un dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarda ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki reaksiyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.

- Akut bakteriyel sinüzit
- Komplike olmayan üriner enfeksiyon
- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEXUR 750 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levofloksasin hemihidrat 768.69 mg (750 mg levofloksasin'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli oblong tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Akut bakteriyel sinüzit ve kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak üriner enfeksiyonlarda antibiyogramla duyarlılık kanıtlanması gerekmektedir.

LEXUR, duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu, aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Toplumdan edinilmiş pnömoni:
- Hastane kaynaklı (nozokomiyal) pnömoni:
- Komplike ve komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi:
- Akut bakteriyel sinüzit:
- Komplike ve komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları:
- Kronik bakteriyel prostatit:
- Akut piyelonefrit:
- İn hale şarbon (maruz kalma sonrası):

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

LEXUR günde tek doz olarak önerilmektedir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır.

LEXUR'un aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

(Böbrek fonksiyonları normal (kreatin klerensi ≥ 50 ml/dakika) olan hastalarda dozaj)

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi süresi
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	7 – 14 gün 5 gün
Nozokomiyal (hastane kaynaklı) pnömoni	Günde tek doz 750 mg	7 – 14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	10 – 14 gün 5 gün
Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg	3 gün
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg Günde tek doz 750 mg	10 gün 5 gün
Kronik bakteriyel prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Akut piyelonefrit	Günde tek doz 250 mg Günde tek doz 750 mg	10 gün 5 gün
Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7 – 10 gün
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 750 mg	7 – 14 gün
İnhale şarbon (maruz kalma sonrası), yetişkinlerde	Günde tek doz 500 mg	60 gün

Uygulama şekli:

Ağız yolundan alınır.

LEXUR çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Doz ayarlaması için, gereğinde tabletler bölünebilir. Tabletler yemek sırasında veya yemek aralarında alınabilir.

LEXUR, 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:**

Böbrek yetmezliği (kreatin klerensi < 50 ml/dakika) olan hastalarda dozaj

Normal renal fonksiyonda 24 saatte bir önerilen doz	Kreatinin klerensi 20 – 49 mL/dakika	Kreatinin klerensi 10 – 19 mL/dakika	Hemodializ veya kronik ambulatuvar peritoneal diyaliz
750 mg	48 saatte bir 750 mg	Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg	Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg
500 mg	Başlangıç dozu 500 mg, sonra her 24 saatte bir 250 mg	Başlangıç dozu 500 mg, sonra her 48 saatte bir 250 mg	Başlangıç dozu 500 mg, sonra her 48 saatte bir 250 mg
250 mg	Doz ayarlaması gerekmez	Her 48 saatte bir 250 mg. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonunda doz ayarlaması gerekmez.	Doz ayarlaması ile ilgili bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

LEXUR pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

LEXUR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Levofloksasine, kinolon grubu diğer antibakteriyel ajanlara ya da bileşiminde bulunan

yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,

- Epilepsisi olan hastalarda,
- Florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olanlarda,
- 18 yaşın altındaki çocuklarda,
- Gebelik döneminde.
- Emzirme döneminde.

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, vasküler 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 rüptürü, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar

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

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

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

Konvülsiyonu olan hastalarda

Levofloksasin, epilepsi geçmişi ve konvülsiyon eğilimi olan, yani santral sinir sistemi lezyonu olduğu tespit edilen hastalara fenbufen veya benzeri yapıları olmayan antiinflatuar

ilaçlarla birlikte veya teofilin gibi beyin konvülsiyon eşğini düşürdüğü bilinen bir ilaç ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Levofloksasin de dahil kinolon alan hastalarda konvülziyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakraniyal basınç artışına ve SSS stimülasyonuna (tremor, huzursuzluk, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, paranoya, depresyon, kabus görme, uykusuzluk ve nadiren de intihar düşüncesi ve girişimleri gibi) neden olabilirler.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEXUR da SSS hastalığı olduğu bilinen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Psikotik reaksiyonlar

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 geçmişi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Periferel nöropati

Levofloksasin dahil florokinolon alan hastalarda duyuusal ya da sensorimotor periferel nöropati bildirilmiştir. Levofloksasin, nöropati semptomları görülen hastalarda geri dönülemeyen durumların gelişmesini önlemek için kesilmelidir.

Hipersensitivite

LEXUR ile diğer kinolonlarla olduğu gibi ciddi ve bazen fatal hipersensitivite ve/veya anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Deri döküntüsü veya hipersensitivitenin herhangi bir belirtisi ortaya çıktığında LEXUR kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.

Clostridium difficile'ye bağlı hastalıklar

LEXUR'da dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranoz enterokolit bildirilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla yapılan tedavi normal kolon florasını değiştirmekte clostridia'nın aşırı çoğalmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar, *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin primer nedeni olduğunu göstermiştir. Hafif vakalarda ilacın kesilmesi yeterli olurken orta derecede ve ciddi vakalarda sıvı, elektrolit, protein desteği ve *Clostridium difficile*'ye etkili bir antibakteriyel ajan verilmesi gerekebilir.

Tendinit

Florokinolon grubuna ait olan levofloksasin kullanılarak yapılan tedavi sırasında nadiren tendinit vakaları gözlenmiştir. Tendinit riski, kortikosteroid kullanımında artar ve tedaviye başladıktan 48 saat sonra ortaya çıkabilir. Tendinitten şüphelenilen hastalarda levofloksasin tedavisi kesilerek tendinit için uygun tedaviye (etkilenen tendonu etkisiz hale getirmek) başlanmalıdır.

Tendon rüptürü

LEXUR 'da dahil kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilecek veya uzamış malüliyete neden olabilen tendon rüptürleri bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında riskin özellikle yaşlı ve eş zamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü LEXUR de dahil kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse LEXUR tedavisi sonlandırılmalıdır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi eksikliği olan hastalarda

Bu hastalarda kinolon grubu antibakteriyeller ile hemolitik reaksiyonlar bildirildiğinden levofloksasin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği

LEXUR diğer kinolonlara göre daha çözünebilir olduğu halde idrardaki yoğunlaşmayı engellemek için hastalar yeterince hidrate edilmelidir.

Böbrek yetmezliği durumunda LEXUR dikkatle uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi <50 mL/dak olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi).

Karaciğer bozuklukları

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.

Fotosensitizasyonun önlenmesi

Bu sınıfa ait ilaç kullanan hastalarda direkt güneş ışınlarına maruz kalmaları durumunda ılımlıdan ciddiye kadar fototoksisite reaksiyonları gözlenmiştir. Levofloksasin tedavisi süresince hastalar, şiddetli güneş ışınlarına ya da solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına aşırı maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte levofloksasin ile yapılan klinik çalışmalarda fototoksisite hastaların %0.1'inden daha azında gözlenmiştir. Eğer fototoksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.

Kan glukoz düzeyi

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi diyabetik hastalarda özellikle eş zamanlı oral hipoglisemik ajan (gliburid ya da glibenklamid gibi) veya insülin tedavisi alanlarda kan glikoz düzeylerinde bozulmalar-semptomatik hiper veya hipoglisemi gözlenmiştir. Eğer LEXUR tedavisi alan bir hastada hipoglisemi ortaya çıkarsa LEXUR derhal kesilmelidir. Diyabetli hastalarda kan glukozu takip edilmelidir.

QT uzaması

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

K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda

Levofloksasin ve K vitamini antagonistlerinin birlikte kullanıldığı hastalarda, koagülasyon testlerinin ve kanamanın artış sebebi ile hastanın koagülasyon testleri izlenmelidir.

Myastenia Gravis'in şiddetlenmesi

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanılan myastenia gravisli hastalarda ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolon ile ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanmaktan kaçınmalıdır.

Genel

Her güçlü antimikrobiyal ilaçta olduğu gibi organ sistem (renal, hepatik ve hematopoetik) fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi önerilmektedir.

Diğer

İmmatür sıçanlarda ve köpeklerde levofloksasinin oral ve intravenöz uygulamaları osteokondrozis insidansını arttırmıştır. Diğer fluorokinolonlar da yük taşıyan eklemlerde benzer erozyonlar ve değişik immatür hayvan türlerinde artropatinin diğer işaretlerini oluşturmuşlardır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Demir tuzları, çinko içeren multivitaminler, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler ve sukralfat:

Demir tuzları, çinko içeren multivitaminler, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler ve sukralfat ile levofloksasin birlikte alındığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından bu ilaçlar, LEXUR uygulanmasından en az iki saat önce veya iki saat sonra uygulanmalıdır.

Teofilin:

Yapılan klinik çalışmalarda levofloksasin ile teofilin arasında bir etkileşim bildirilmemiştir. Diğer kinolonlarla teofilin düzeylerinde artış saptandığı için LEXUR ile birlikte kullanımında teofilin düzeyleri izlenmelidir.

K vitamini antagonistleri ve varfarin:

K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen 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.

LEXUR ile varfarin arasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Bununla birlikte LEXUR ile varfarinin birlikte kullanımı esnasında protrombin zamanı ve kanama belirtileri açısından hastalar izlenmelidir.

Siklosporin:

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

Digoksin:

LEXUR ve digoksinin birlikte kullanımı esnasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Probenesid ve simetidin:

LEXUR ile probenesid veya simetidin birlikte kullanımı esnasında LEXUR'un EAA (Eğri Altında kalan Alan) ve yarılanma ömrü sırasıyla %27-38 ve %30 daha yüksek, kreatinin klerensi de %21-35 daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen LEXUR'un probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Non-steroidal antiienflamatuvar ilaçlar:

Nonsteroidal antiienflamatuvar bir ilacın, LEXUR'da dahil kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşliğinde düşme riski artabilir.

Antidiyabetik ilaçlar:

Kinolonlar ve antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı esnasında hiperglisemi ve hipoglisemi bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımlarında kan şekeri düzeyleri izlenmelidir.

QT aralığını uzatan ilaçlar:

Sınıf IA ve Sınıf III antiaritmik ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, eritromisin ve sisaprid ile birlikte kullanıldıklarında aritmi oluşabilir.

Laboratuvar ya da teşhis testleri ile etkileşmeler:

Levofloksasin dahil bazı kinolonlar immun assay testleri ile idrarda uyuşturucu tayininde yalancı pozitif sonuca yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

LEXUR ile böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

LEXUR ile pediyatrik hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

LEXUR hamilelik esnasında kullanılmamalıdır.

LEXUR'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

LEXUR anne sütünde ölçülmemiştir. Ofloksasinle ilgili verilere dayanarak LEXUR'un da anne sütüne geçebileceği öngörülebilmektedir.

LEXUR tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

LEXUR'un fertilité, embriyotoksité ve peri / post natal fonksiyonlar üzerine olan toksité potansiyeli, oral uygulama ile sıçanlar üzerinde, ayrıca tavşanlar üzerinde de embriyotoksité potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

LEXUR'un fertilité üzerine bir etkisi görülmemiştir. Fetus üzerinde büyümenin gecikmesi etkisi gözlenmiştir. Teratojenik etki ise görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEXUR, baş dönmesi ve sersemlik gibi nörolojik yan etkilere neden olabileceğinden araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz

Bilinmiyor: Pansitopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok (anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozu takiben gelişebilir.)

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Çok seyrek: Hipoglisemi (özellikle diyabet hastalarında)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, sinirlilik

Seyrek: Psikotik bozukluk, depresyon, konfüzyonel durum, ajitasyon, anksiyete

Çok seyrek: İntihar düşünce veya davranışları dahil kendine zarar verme ile seyreden psikotik reaksiyonlar, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, sersemlik hali

Seyrek: Konvülsiyon, titreme, parestezi

Çok seyrek: Duyusal veya sensori-motor periferik nöropati, tat ve koku bozuklukları

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: Duyma bozukluğu

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT aralığında uzama

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Seyrek: Bronkospazm, nefes darlığı

Çok seyrek: Alerjik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, karın ağrısı, dispepsi, şişkinlik, konstipasyon

Seyrek: Kanlı ishal (çok seyrek karşılaşılan psödomembranöz kolit de dahil olmak üzere bir enterokolitin belirtisi olabilir.)

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzim (ALT, AST, alkalen fosfataz, GGT) düzeylerinde artış

Yaygın olmayan: Kan bilirubin düzeylerinde artış

Çok seyrek: Hepatit

Bilinmiyor: Başlıca tedavi öncesinde ciddi rahatsızlıkları olan hastalarda olmak üzere akut karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere sarılık ve ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, fotosensitivite reaksiyonları

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, aşırı terleme (mukokütanöz reaksiyonlar bazen ilk dozu takiben ortaya çıkabilir.)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Tendinit (ör, Aşil tendonu), dahil olmak üzere tendon rahatsızlıkları, eklem ağrısı, kas ağrısı

Çok seyrek: Myastenia gravis'in şiddetlenmesi, tendon rüptürü (bu istenmeyen etki tedavinin ilk 48 saati içinde ve bilateral olarak ortaya çıkabilir), kas zayıflığı myastenia gravis hastalarında önemlidir.

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Serum kreatininde artış

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik (örn. interstisyel nefrite bağlı olarak)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni

Çok seyrek: Ateş

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremitte ağrıları dahil olmak üzere)

Florokinolon kullanımına bağlı olarak bildirilen diğer istenmeyen etkiler içinde;

- ekstrapiramidal semptomlar ve diğer kas koordinasyon bozuklukları,
- aşırı duyarlılık vaskülit,
- porfiri olan hastalarda porfiri atakları sayılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Çeşitli türlere ait juvenil dönemdeki hayvanlarda levofloksasin dahil kinolonlar artropati ve osteokondrosise neden olmuştur.

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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına veya klinik farmakolojiye dayanarak Levofloksasinin akut aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif kasılmalar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukoza erezyonları gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları beklenmelidir.

LEXUR'un akut aşırı doz durumunda gastrik lavaj göz önüne alınmalı, semptomatik tedavi uygulanmalıdır ve QT aralığının uzama olasılığından dolayı EKG izlenmelidir. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir. Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz, levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir.

Levofloksasinin spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC kodu: J01MA12

Levofloksasinin bakterisidal etkisi, diğer florokinolonlarda olduğu gibi, bakterilerin deoksiribonükleik asit (DNA) giraz enzimini inhibe ederek gerçekleşir.

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: *Enterococcus faecalis** (çok sayıda suşu sadece orta derecede duyarlıdır), *Staphylococcus aureus** (metisiline duyarlı suşlar)* *Staphylococcus epidermidis**(metisiline duyarlı), *Staphylococcus saprophyticus**, *Streptococcus pneumoniae* (çoklu ilaca dirençli suşlar dahil [MDRSP#])* , *Streptococcus pyogenes**, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (Grup C/F), *Streptococcus* (Grup G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, Viridans grup *streptocci*.

MDRSP (çoklu ilaca dirençli *Streptococcus pneumoniae*) izolatları, penisilin (MİK 2 µg/ml), 2. kuşak sefalosporinler, makrolitler, tetrasiklinler ve trimetoprim sülfametoksazolden 2 veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olan suşları kapsamaktadır.

Gram negatif aerob: *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *H. parainfluenzae**, *Klebsiella pneumoniae**, *Legionella pneumophila**, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis**, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Itrobacter*

freundii, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*.

Anaerob bakteriler: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*

Diğer mikroorganizmalar: *Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophilla**, *Mycoplasma pneumoniae**.

LEXUR'un *Bacillus anthracis*'e karşı etkinliği, hem in vitro hem de in vivo olarak kanıtlanmıştır.

* Klinik etkililikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

LEXUR'un oral ve intravenöz yoldan uygulanmasının farmakokinetiğinde önemli bir fark bulunmamaktadır, bu nedenle oral yolla uygulamanın birinden diğere geçiş yapılabilmektedir.

Emilim:

Oral yoldan uygulanan LEXUR, gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir. Oral uygulamadan sonra serum doruk konsantrasyonlarına ortalama 1 saat içinde ulaşılır. Levofloksasinin 500 mg veya 750 mg uygulamasından 48 saat sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %99'dur. 50-600 mg doz aralığında levofloksasin doğrusal bir farmakokinetik izler. Levofloksasinin yiyeceklerle birlikte alınması doruk kan konsantrasyonlarını %14 oranında azaltır ve doruk kan konsantrasyonlarına ulaşma süresini de yaklaşık 1 saat geciktirir. Bununla birlikte LEXUR yiyeceklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

LEXUR'un tek doz ve 500 mg veya 750 mg çoklu dozlarının uygulanmasının ardından ortalama dağılım hacmi 74 -112 L'dir. arasında değişir. Levofloksasin vücut dokularına yaygın bir dağılım gösterir. Levofloksasin akciğer dokusuna da iyi penetre olur ve tek doz uygulanmasının ardından akciğer doku konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarının 2-5 katına ulaşır ve Levofloksasin serum proteinlerine yaklaşık %24-38 oranında ve esas olarak albumine bağlanır.

Biyotransformasyon:

LEXUR çok az oranda metabolize olur ve esas olarak idrarda değişmemiş halde bulunur. Oral uygulamayı takiben yaklaşık olarak uygulanan dozun %87'si 48 saat içinde idrarda değişmemiş ilaç olarak saptanır. Uygulanan dozun %5'inden daha azı metabolitleri halinde idrarda saptanır.

Eliminasyon:

LEXUR büyük oranda değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan Levofloksasinin ortalama terminal plazma yarı-ömrü 6-8 saat arasında bulunmuştur. Ortalama total vücut klerensi ve renal klerensi sırasıyla yaklaşık olarak 144-226 mL/dak ve 96 mL/dak olarak saptanmıştır.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Tekli ya da çoklu oral ya da i.v. levofloksasin uygulamasında tahmin edilebilen doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

Levofloksasinin yaşlı ve genç hastalardaki farmakokinetiğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. LEXUR dozunun tek başına yaşa göre ayarlanması gerekmemektedir.

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında levofloksasinin farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Levofloksasinin klerensi ve plazma eliminasyon yarı-ömrü, böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) anlamlı olarak azalmıştır ve bu hastalarda birikimi önlemek için doz ayarlaması gerekmektedir. Hemodiyaliz ve sürekli ambulatoriyel peritoneal diyaliz levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Levofloksasinin çok sınırlı biyotransformasyonuna dayanarak farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinde etkilenmediği düşünülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Letal doz 50 (LD₅₀) değerleri fare ve sıçanlarda 1500-2000 mg/kg olarak saptanmıştır. Tedaviye reaksiyon olarak lokomotor aktivitede azalma, salivasyonda artma, pitosis ve solunum depresyonu gözlenmiştir. Daha yüksek dozlarda tremor ve konvülsiyonları takiben ölüm meydana gelmiştir.

Maymunlara oral yoldan 500 mg/kg dozun uygulanmasının, kusma dışında bir etkisi olmamıştır.

Tekrarlanan dozlarda toksisitesi

Sıçanlar ve maymunlar üzerinde, bir ay ve altı ay süreyle yapılan çalışmalarda yan etki gözlenmemeye doz düzeyi sıçanlarda 20 mg/kg/gün, maymunlarda 62 mg/kg/gün olarak bulunmuştur.

Genotoksisite

LEXUR bakteriyel veya memeli hücrelerinde gen mutasyonuna neden olmamaktadır. Ancak, hamster cinsi kemirgenlerin akciğer hücrelerinde kromozom anomalilerine yol açtığı in vitro olarak, metabolik aktivasyon yokken, 100 µg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda gösterilmiştir. İn vitro testlerde mutajenik toksisite gösterilmemiştir.

Fototoksik potansiyel

Farelerde yapılan çalışmalar, oral ve intravenöz uygulamadan sonra levofloksasinin yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktivitesinin olduğunu göstermiştir. Levofloksasin fotomutajenite deneylerinde genotoksik potansiyel göstermemiştir ve fotokarsinojenite deneylerinde tümör gelişimini azaltmıştır.

Karsinojenik potansiyel

Sıçanlar üzerinde 10, 30 ve 100 mg/kg/gün oral dozlarında yapılan 2 yıl süreli çalışmalarda karsinojenik potansiyel gösterilmemiştir.

Eklemler üzerine toksisite

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi, levofloksasinin de eklem kıkırdakları üzerine etkisi (blister ve kavite oluşumu) olduğu sıçanlar ve köpekler üzerine yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular genç hayvanlarda daha belirgin gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil selüloz
Krospovidon
Mikrokristalin selüloz
Koloidal anhidri silika
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metil selüloz,
Steraik asit
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Bir kutuda, PVC-PE-PVDC Őeffaf/Alu blister halinde 7 film tablet

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Helba İlaç İ ve DıŐ San. Tic. A. Ő.

amlık Mah. Pamuk sok. A Blok Apt. No:12-16/17

Ümraniye / İstanbul

Tel: 0216 365 41 46

Faks: 0216 365 41 47

E-posta: helba@helba.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2015 / 608

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 05.01.2021

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ
