

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- ACOMET'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 etkileriBu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda ACOMET kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.
- ACOMET'de dahil olmak üzere florokinolonlar, *Myastenia Gravis*'li hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen *Myastenia Gravis* öyküsü olanlarda ACOMET kullanımından kaçınılmalıdır.

### **1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**

ACOMET 500 mg/100 ml IV infüzyonluk çözelti  
Steril

### **2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

#### **Etkin madde:**

100 ml infüzyon çözeltisinde:

Levofloksasin 500 mg (5 mg/ml)

(500 mg levofloksasine eşdeğer 512,5 mg levofloksasin hemihidrat içerir.)

Birim dozunda (1 ml'de) 5 mg etkin madde bulunur.

#### **Yardımcı madde(ler):**

Birim dozunda (1 ml'sinde):

Sodyum klorür 6,304 mg

Sodyum hidroksit k.m. (pH ayarlayıcı)

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### **3. FARMASÖTİK FORM**

IV infüzyonluk çözelti

Şeffaf flakona doldurulmuş steril, berrak ve sarı renkli çözelti

### **4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

#### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

ACOMET, levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde, erişkinlerde kullanılmak üzere endikedir:

- Toplumda edinilmiş pnömoni  
*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri  $\geq 2$  mcg/ml olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophilla* veya *Mycoplasma pneumoniae* 'nın neden olduğu
- Piyelonefrit dahil, komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları  
*Escherichia coli*'nin neden olduğu akut piyelonefrit; *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* veya *Pseudomonas aeruginosa* 'nın neden olduğu
- Prostatit  
*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ya da *Staphylococcus epidermidis* 'in neden olduğu
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları  
Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis* 'in neden olduğu komplikasyonlu deri ve deri ekleri enfeksiyonları ve *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes* 'in neden olduğu apse, selülit, furonkül, impetigo, piyoderma, yara enfeksiyonlarının dahil olduğu komplikasyonsuz deri ve deri ekleri enfeksiyonları
- Hastanede edinilmiş pnömoni  
*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae* ya da *Streptococcus pneumoniae*. Rapor edilen ya da şüphelenilen patojenin *Pseudomonas aeruginosa* olması halinde bir anti-psödomonal  $\beta$ -laktam ile kombine tedavi önerilir.
- Şarbon inhalasyonu  
Havaya karışmış *Bacillus anthracis* 'e maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

ACOMET'in aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

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

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Kullanım süresi (enfeksiyonun şiddetine göre)
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit	Günde tek doz 500 mg*	7-10 gün
Komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-14 gün
Prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg veya tek doz/iki kez 500 mg	7-14 gün
Hastanede edinilmiş pnömoni	Günde tek doz 750 mg	10-14 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

\*Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.

**Uygulama şekli:**

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

Geçimsizlikler için Bölüm 6.2.'ye bakınız.

**Tedavi süresi:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde kullanılır.

Kreatinin klerensi  $\leq$ 50 ml/dakika olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre);

	<b>250 mg/24 saat</b>	<b>500 mg/24 saat</b>	<b>500 mg/12 saat</b>
<b>Kreatinin klerensi</b>	<b>İlk doz 250 mg</b>	<b>İlk doz 500 mg</b>	<b>İlk doz 500 mg</b>
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 (hemodiyaliz ve sürekli ambulatoriyal peritoneal diyaliz ile birlikte) *	Sonra:125 mg/48 saat	Sonra: 125 mg/24 saat	Sonra: 125 mg/24 saat

*\*Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulatoriyal 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:**

ACOMET çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.4.-QT aralığının uzaması).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Aşağıda belirtilen durumlarda ACOMET (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

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

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

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Genel uyarılar

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

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için ACOMET 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 korezistans gösterme olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle, organizmanın levofloksasine duyarlılığı laboratuvar testleriyle doğrulanmadığı sürece, bilinen veya şüphe edilen MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

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

ACOMET dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferal 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, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz. Bölüm 4.8.).

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

##### Konvülsiyona eğilimli hastalar:

Diğer kinolonlarla olduğu gibi ACOMET, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

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

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

#### Tendinit ve tendon rüptürü:

Nadiren tendinit meydana gelebilir. En çok aşıl tendonunu etkiler ve tendon rüptürüne yol açabilir. Bu istenmeyen etki tedaviye başladıktan sonra 48 saat içinde meydana gelebilir ve bilateral olabilir. Yaşlılarda, kortikosteroid kullanan hastalarda ve günlük 1000 mg'lık doz alanlarda tendon rüptürü riski artar. Bu hastalara ACOMET reçete edildiye, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa ACOMET 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, anaflaktik şok) neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8.). Hastalar derhal tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktora başvurmalıdır.

#### Ağır büllöz reaksiyonlar:

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

#### Hepatobilyer bozukluklar:

Altta yatan sepsis gibi 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 dahil florokinolon 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 antidepressanlar, makrolidler, antipsikotikler)

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.

#### Aort anevrizması ve diseksiyonu:

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.

#### Disglisemi:

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi gören diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemiyi içeren kan glukoz düzeyi bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir. Hipoglisemik koma olguları bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.8.).

#### Myastenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Levofloksasinin de dahil olduğu florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve *Myastenia Gravis*'li hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan *Myastenia Gravis*'li hastalarda, ventilatör desteği gerektiren akciğer yetmezliği ve ölümü de kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar, florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde *Myastenia Gravis* bulunan hastalar florokinolon kullanmaktan kaçınmalıdır.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda ACOMET dozunun ayarlanması gerekir (bkz. Bölüm 4.2.).

#### Işığa karşı duyarlılık gelişmesi (Fotosensitizasyon):

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon çok nadiren görülmekle birlikte, fotosensitizasyonun önlenmesi için hastaların tedavi süresince ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 48 saat süreyle kuvvetli güneş ışığına çıkmamaları veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları önerilir.

#### Süperenfeksiyon:

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

#### Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar:

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinde latent veya aktüel defekt bulunan hastalar kinolon grubu antibakteriyellerle tedavi edildiğinde hemolitik reaksiyonlara eğilimi artabilir, bu yüzden levofloksasin bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Periferik nöropati:

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

#### Şarbon inhalasyonu:

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

#### İnfüzyon süresi:

ACOMET için önerilen infüzyon süresi en az 60 dakikadır. Bu süre boyunca hasta gözlenmelidir. ACOMET ile taşikardi ve kan basıncında geçici düşme, nadir vakalarda kan basıncının belirgin şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasin (ofloksasinin l-izomeri) infüzyonu sırasında kan basıncında dikkati çekecek kadar bir düşme gözlenirse, infüzyon hemen kesilmelidir.

#### K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar:

K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda eş zamanlı ACOMET 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 atma davranışları 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.

#### Görme bozuklukları:

Görme bozukluğu ya da gözlerde herhangi bir etki ortaya çıktığında hemen göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.7. ve 4.8.).

#### Laboratuvar testleri ile etkileşim:

Levofloksasin ile tedavi edilen hastalarda idrarda opiyat saptanması sırasında yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu sonucun daha özgün metotlar kullanılarak doğrulanması gerekebilir. Levofloksasin *Mucobacterium tuberculosis* çoğalmasını baskılayabilir ve bu nedenle tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı negatif sonuca yol açabilir.

#### Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 305 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

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

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

#### Probenesid ve simetidin

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

Probenesid ve simetidin, levofloksasinin eliminasyonu üstünde istatistiksel olarak önemli ölçüde etki yapmaktadır. Levofloksasinin renal klerensi, simetidin ile %24 oranında; probenesid ile %34 oranında azalmaktadır. Bunun nedeni her iki ilacın da levofloksasinin renal tübüler sekresyonunu bloke etmesidir. Ancak yapılan çalışmada incelenen dozlarda, istatistiksel olarak anlamlı görülen kinetik farklılıkların, klinik açıdan anlamlılık taşıması ihtimali yoktur.

### Siklosporin

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

### K vitamini antagonistleri

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

Hastalar kanama belirtisi yönünden de dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

### QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Levofloksasin diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örneğin Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.-QT aralığında uzama).

### Diğer

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

Bu farmakokinetik etkileşim çalışmasında levofloksasin teofilin (bir CYP1A2 substratı) farmakokinetiğini etkilememiştir; bu nedenle levofloksasin bir CYP1A2 inhibitörü değildir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlar ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlar ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 4.3. ve 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık

taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, ACOMET 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 verilere dayanılarak emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, ACOMET emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3. ve 5.3.).

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

ACOMET'in insanların üreme yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıda verilen bilgiler 8300'den fazla hastanın katıldığı klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.

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

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

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları, patojen direnci

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anjiyoödem, aşırı duyarlılık

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

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi

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

Bilinmiyor: Hiperglisemi, hipoglisemik koma (bkz. Bölüm 4.4.)

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyon durumu, sinirlilik

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyon ve paranoya ile 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 hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

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

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

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

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma

Bilinmiyor: Geçici görme kaybı (bkz. Bölüm 4.4.)

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması

Bilinmiyor: İşitme yeteneğinde bozulma, işitme kaybı

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Taşikardi, palpasyon

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Kalp durmasıyla sonuçlanabilen *Torsades de Pointes*, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (bkz. Bölüm 4.4.-QT aralığı uzaması ve Bölüm 4.9.)

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Flebit

Seyrek: Hipotansiyon

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Bronkospazm, alerjik pnömoni

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi, flatulans, konstipasyon

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

## **Hepatobilier hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Sarılık ve 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 hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, hiperhidroz

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu (bkz. Bölüm 4.4.), eritema multiforme, fotosensitivite reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4.), lökositoklastik vaskülit, stomatit. Bazen ilk dozu takiben bile mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

## **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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.), ligament rüptürü, kas rüptürü, artrit

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin düzeyinin artması

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

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: İnfüzyon yapılan bölgede reaksiyon (ağrı, kızarıklık)

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Ateş

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremiteler dahil)

## **Florokinolon uygulaması ile ilgili diğer istenmeyen etkiler**

Çok seyrek: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

### Süphemeli 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre ACOMET'in 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 erozyonlarıdır.

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

### Tedavi:

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller-Fluorokinolonlar

ATC Kodu: J01MA12

Levofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır. Rasemik etkin madde olan ofloksasinin S (-) enantiomeridir.

### Etki mekanizması

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

### Antibakteriyel spektrumu

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

*In vitro* olarak levofloksasinin aşağıda belirtilen patojenlere etkin olduğu gösterilmiştir:

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

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

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

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

#### **Orta duyarlı mikroorganizmalar:**

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

**Gram-negatif aerob:** *Campylobacter jejuni/coli*

**Anaerob:** *Clostridium difficile*, *Prevotella* spp ve *Porphyromonas* spp.

#### **Dirençli mikroorganizmalar:**

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

### Direnç

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

Levofloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Etki mekanizması nedeniyle genel olarak levofloksasin ve diğer antibakteriyel ilaç sınıfları ile arasında çapraz direnç yoktur.

### Sınır değeri

Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından çok duyarlı ile duyarlı ve orta derecede duyarlı ile dirençli organizmaları ayırmak amacıyla levofloksasin için önerilen MİK sınır değerleri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır (MİK testi-mg/l).

Levofloksasin için EUCAST klinik MİK sınır değerleri (versiyon 2.0, 2012-01-01):

Patojen	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Türe özgü olmayan sınır değerleri <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup>. Levofloksasin sınır değerleri yüksek doz tedavi ile ilişkilidir.

<sup>2</sup>. Düşük düzeyli florokinolon direnci (siprofloksasin MİK 0,12-0,5 mg/l) ortaya çıkabilir fakat bu direncin *H. influenzae* ile gelişen solunum yolu enfeksiyonlarında klinik önemine ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

<sup>3</sup>. Duyarlı sınır değerleri üzerinde MİK değerine sahip suşlar çok nadirdir ya da bildirilmemiştir. Bu izolatlardan herhangi birinde yapılan tanıma ya da antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrarlanmalıdır ve sonuç doğrulanırsa izolat referans laboratuvarına gönderilmelidir. Güncel direnç sınır değeri üzerindeki MİK değerine sahip olduğu doğrulanmış izolatların klinik yanıt ile ilişkili kanıtı ortaya çıkana dek dirençli olarak bildirilmelidir.

<sup>4</sup>. Sınır değerleri oral 500 mg x 1 - 500 mg x 2 ve intravenöz 500 mg x 1 – 500 mg x 2 dozları için geçerlidir.

Direnç prevalansı coğrafik olarak ve seçilmiş türlerin zamanına göre değişebilir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde lokal direnç bilgisi gereklidir. Gerektiğinde, ilacın kullanımının en azından bazı enfeksiyonlarda sorgulandığı durumlarda lokal direnç prevalansı için uzman görüşü alınmalıdır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Oral yoldan verilen levofloksasin 1-2 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur (Tek doz 500 mg levofloksasinin ardından  $C_{maks}$ :  $5,2 \pm 1,2$  mcg/ml'dir). Mutlak biyoyararlanımı %99-100'dür.

Günde tek veya iki doz 500 mg'ın alınmasından 48 saat sonra sabit duruma ulaşır.

Günde veya iki günde bir uygulanan multipl oral veya IV 500 mg doz uygulamasının 10. gündeki doruk ve çukur plazma konsantrasyonlarını gösteren tablo aşağıdadır:

PK parametresi (ortalama $\pm$ SS)	500 mg multipl-doz yönetimi			
	Günde tek doz		Günde iki doz	
	500 mg	500 mg IV*	500 mg oral	500 mg IV
Doruk plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	5,7 $\pm$ 1,4	6,4 $\pm$ 0,8	7,8 $\pm$ 1,1	7,9 $\pm$ 1,1
Çukur plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,5

\*500 mg IV için infüzyon süresi 60 dk'dır.

Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.

#### Dağılım:

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

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:

#### *Bronşial Mukozaya, Epitelyal Mukus Sıvısına ve Alveolar Makrofajlara Penetrasyon*

Tek doz 500 mg p.o. dozdan sonra bronşial mukozada ve epitelyal mukus sıvısında maksimum levofloksasin konsantrasyonları sırasıyla 8,3 mcg/ml ve 10,9 mcg/ml olup mukozadan ve epitelyal 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 mcg/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 mcg/ml'lik maksimum levofloksasin konsantrasyonlarına ulaşılmış olup bül sıvısı/plazma oranı yaklaşık 1'dir.

### *Kemik Dokusuna Dağılım*

Levofloksasin proksimal ve distal femurdaki kortikal ve süngerimsi dokuya penetrasyon oranları 0,1'den 3'e olmak üzere iyi şekilde penetre olur. 500 mg p.o.'nun ardından spongios proksimal femurdaki maksimum levofloksasin konsantrasyonu uygulamadan 2 saat sonra yaklaşık 15,1 mcg/g'dır.

### *Serebro-Spinal Sıvıya Penetrasyon*

Levofloksasinin serebro-spinal sıvıya geçişi düşüktür.

### *Prostat dokusuna dağılım*

Günde 3 kez oral 500 mg levofloksasin uygulanmasından sonra prostat dokusundaki konsantrasyonu ortalama 2 saatten sonra 8,7 mcg/g ve ortalama prostat/plazma konsantrasyonu 1,84'tür.

### *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 oranda metabolize olur. Metabolitleri desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksit'tir. Metabolitler, idrarda atılırlar ve dozun <%5'ini oluştururlar. Levofloksasin stereokimyasal olarak stabildir ve izomerik dönüşüme uğramaz.

### Eliminasyon:

Levofloksasin oral ve intravenöz verilmesini takiben, plazmadan göreceli olarak yavaş elimine olur ( $t_{1/2}$ : 6-8 saat). İdrarı esas olarak renal yoldandır (verilen dozun >%85'i).

500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi  $175 \pm 29,2$  ml/dk'dır.

750 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi  $143 \pm 29,1$  ml/dk'dır.

Levofloksasinin intravenöz ve oral uygulanmasında temel farmakokinetik farklılık yoktur, bu

oral ve intravenöz yolların birbirinin yerine geçebileceğini düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

50-1000 mg doz aralığında verilen levofloksasin doğrusal bir farmakokinetik izler.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliğinde levofloksasinin farmakokinetik özellikleri etkilenir. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte, böbreklerden eliminasyonu ve klerensi düşer ve aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi eliminasyon yarı ömrü uzar.

Cl <sub>cr</sub> (ml/dk)	<20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> (ml/dk)	13	26	57
t <sub>1/2</sub> (saat)	35	27	9

Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin klerensindeki 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 güvenlik verileri**

Klinik öncesi veriler tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel ve üreme/gelişme toksisitesini içeren geleneksel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir zarar saptanmamıştır.

Levofloksasin sıçanlarda fertilité ya da üreme performansında bozukluğa yol açmamıştır ve fetüs üzerindeki tek etkisi maternal toksisiteye bağlı olan gelişme geriliğidir.

Levofloksasin bakteri ya da memeli hücrelerinde gen mutasyonuna yol açmamıştır fakat Çinli hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* kromozom kırılmasına neden olmuştur. Bu etkiler topoizomeraz II inhibisyonuna atfedilebilir. *In vivo* testlerde (mikronükleus, kardeş kromatid değişimi, plansız DNA sentezi, dominant letal testler) genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Farelerde yürütülen çalışmalar levofloksasinin yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Levofloksasin fotomutajenite tayininde genotoksik potansiyel göstermemiştir ve bir fotokarsinojenite çalışmasında tümör gelişimini azaltmıştır.

Diğer florokinolonlar gibi levofloksasin sıçan ve köpeklerde kıkırdak üzerinde etki (soyulma ve boşluk oluşumu) göstermiştir. Bu etkiler genç hayvanlarda daha belirgin olmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
Hidroklorik asit  
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

ACOMET, aşağıdaki infüzyon solüsyonları ile uyumludur:

%0,9 sodyum klorür çözeltisi

%5 dekstroz çözeltisi

%2,5 dekstroz, Ringer çözeltisi içinde

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

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

### **6.3. Raf ömrü**

Ambalajında: 24 ay

Kutusundan çıkarıldıktan sonra: 4 gün (oda ışığı şartlarında)

Kauçuk tıpa delindikten sonra: hemen (en geç 4 saat içinde) ve tek kullanım içindir.

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

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

Ambalajı açılmış ürünlerin saklama şartları için madde 6.3.'e bakınız.

Bir defalık kullanım içindir. Kullanılmayan kısmı atınız.

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

100 ml çözelti içeren, 100 ml tip I şeffaf cam flakon, bromobütil gri renkli kauçuk tıpa, flip off alüminyum kapaklı ambalajlarda.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Menta Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Orta Mah. Üniversite Cad. No:35/1

Tuzla/İSTANBUL

Tel: 0 216 594 59 36

Faks: 0 216 594 59 35

e-posta: [info@mentapharma.com.tr](mailto:info@mentapharma.com.tr)

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/248

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

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**