

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

RAVİVO da dâhil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:

- o Tendinit ve tendon yırtılması
- o Periferal nöropati
- o Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda RAVİVO kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

RAVİVO da dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda RAVİVO kullanımından kaçınılmalıdır.

RAVİVO'nun da dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAVİVO 750 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levofloksasin Hemihidrat 768.69 mg
(750 mg levofloksasine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 11.14 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oblong, çentikli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Akut bakteriyel sinüzit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

Bu endikasyonlarda ancak antibiyogramla kanıtlanması, diğer alternatif tedavilerin uygulanamaması durumlarında enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile kullanılabilir.

RAVİVO duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

• Toplum kökenli pnömoni:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (çoklu ilaca dirençli suslar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

• Hastane kaynaklı (nozokomiyal) pnömoni:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu hastane kaynaklı pnömoni.

Şüphe edilen patojen *Pseudomonas aeruginosa* ise bir anti-psödomonal β -laktam ile kombine tedavi önerilir.

• Kronik bronşitin akut alevlenmesi:

Metisiline-duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

• **Akut bakteriyel sinüzit:**

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

• **Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonları:**

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* veya *Staphylococcus saprophyticus* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

• **Komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları**

Enterococcus faecalis, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* veya *Proteus mirabilis* veya *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

• **Kronik bakteriyel prostatit:**

Escherichia coli, *Enterococcus faecalis* veya metisilin-duyarlı *Staphylococcus epidermidis*'in etken olduğu kronik bakteriyel prostatit

• **Akut Piyelonefrit**

Eşlik eden bakteriyemi dahil *Escherichia coli* kökenli enfeksiyonlarda.

• **Komplikasyon yapmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda

• **Komplikasyon yapmış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:**

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda

• **İnhale Şarbon (maruz kalma sonrası):**

Bacillus anthracis ile kontamine havaya maruz kalmayı takiben hastalık sıklığını ya da ilerlemesini azaltmak için inhale şarbon tedavisinde (maruz kalma sonrası). Yetişkinlerde 28 günü geçen sürede RAVİVO'nun güvenliliğini gösteren çalışma yapılmamıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tedavi süresi hastalığın gidişine bağlı olarak değişir. Genel olarak tüm antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, RAVİVO tedavisi de hastanın afebril olmasından veya bakteriyel eradikasyonun sağlanmasından sonra 48-72 saat daha sürdürülmelidir.

RAVİVO'nun aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klirensi \geq 50mL/dakika) olan hastalarda dozaj:

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi süresi
Toplum kökenli pnömoni	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	7-14 gün 5 gün
Nozokomial (hastane kaynaklı) pnömoni	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7 gün
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	10-14 gün 5 gün
Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg	3 gün
Komplikasyon yapmış 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
Komplikasyon yapmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Komplikasyon yapmış 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.

RAVİVO çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Doz ayarlaması için, gerektiğinde tabletler bölünebilir. Tabletler yemek sırasında veya yemek aralarında alınabilir. RAVİVO emiliminin azalmasını önlemek için, demir tuzları, antiasitler ve sukralfat uygulamasından 2 saat önce alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. *Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*)

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

Böbrek yetmezliği (kreatinin 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	Hemodiyaliz 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. Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonunda doz ayarlaması gerekmez.	Doz ayarlaması ile ilgili bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

RAVİVO pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

RAVİVO, 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

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

RAVİVO dâhil 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, RAVİVO 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 RAVİVO derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda RAVİVO dâhil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Konvülsiyonu olan hastalarda

Levofloksasin, epilepsi geçmişı ve konvülsiyon eğilimi olan, yani santral sinir sistemi lezyonu olduğu tespit edilen hastalara fenbufen veya benzeri yapılı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte veya teofilin gibi beyin konvülsiyon eşığini düşürdüğu bilinen bir ilaç ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

RAVİVO da dâhil kinolon alan hastalarda konvülziyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakraniyal basınç artısına ve SSS stimülasyonuna (tremor, huzursuzluk, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, paranoya, depresyon, kabus görme, uykusuzluk ve nadiren de intihar düşünce ve girişimleri gibi) neden olabilirler.

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

Psikotik reaksiyonlar

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

Periferel Nöropati

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

Hipersensitivite

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

Clostridium difficile'ye bağlı hastalıklar

RAVİVO da dâhil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz 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, kortikosteroid kullanımında artar ve tedaviye başlandıktan 48 saat sonra ortaya çıkabilir. Tendinitten şüphelenilen hastalarda levofloksasin tedavisi kesilerek tendinit için uygun tedaviye (etkilenen tendonu etkisiz hale getirmek) başlanmalıdır.

Tendon rüptürü

RAVİVO da dâhil kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilecek veya uzamış maluliyete neden olabilen tendon rüptürleri bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında riskin özellikle yaşlı ve eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü RAVİVO da dâhil kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse RAVİVO 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

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

Böbrek yetmezliği durumunda RAVİVO 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 RAVİVO 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 eşzamanlı oral hipoglisemik ajan (gliburid ya da glibenklamid gibi) veya insülin tedavisi alanlarda kan glikoz düzeylerinde bozulmalar-sembtomatik hiper veya hipoglisemi gözlenmiştir. Eğer RAVİVO tedavisi alan bir hastada hipoglisemi ortaya çıkarsa RAVİVO derhal kesilmelidir. Diyabetli hastalarda kan glukozu takip edilmelidir.

QT uzaması

RAVİVO 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.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanılan myasthenia gravisli hastalarda ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolon ile ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia 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 RAVİVO'nun oral ve intravenöz uygulamaları osteokondrozis insidansını arttırmıştır. Diğer fluorokinolonlar da yük taşıyan eklemlerde benzer erozyonlar ve değişik immatür hayvan türlerinde artropatinin diğer işaretlerini oluşturmuşlardır.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Teofilin:

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

K vitaminleri 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.

RAVİVO ile varfarin arasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Bununla birlikte RAVİVO 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:

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

Probenesid ve simetidin:

RAVİVO ile probenesid veya simetidin birlikte kullanımı esnasında RAVİVO'nun 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 RAVİVO'nun probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Non-steroidal antiienflamatuvar ilaçlar:

Nonsteroidal antiienflamatuvar bir ilacın, RAVİVO de dahil kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşiğinde düşme riski artabilir.

Antidiyabetik ilaçlar:

Kinolonlar ve antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı esnasında hiperglisemi ve hipoglisemi bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımlarında kan şeker 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 dâhil bazı kinolonlar immun assay testleri ile idrarda uyuşturucu tayininde yalancı pozitif sonuca yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

RAVİVO ile pediyatrik hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım**Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RAVİVO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

RAVİVO hamilelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

RAVİVO anne sütünde ölçülmemiştir. Ofloksasinle ilgili verilere dayanarak RAVİVO'nun da anne sütüne geçebileceği öngörülebilir. RAVİVO tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

RAVİVO'nun fertilite, embriyotoksisite ve peri / post natal fonksiyonlar üzerine olan toksisite potansiyeli, oral uygulama ile sıçanlar üzerinde, ayrıca tavşanlar üzerinde de embriyotoksisite potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

RAVİVO'nun fertilite üzerine bir etkisi görülmemiştir. Fetus üzerinde intrauterin gelişme geriliği gözlenmiştir. Teratojenik etki ise görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RAVİVO, 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 ($\leq 1/10.000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Trombositopeni, nötropeni

Çok seyrek: Agranülositoz

Bilinmiyor: Pansitopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflaktik şok (anafilaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozu takiben gelişebilir)

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anokresi

Çok seyrek: Hipoglisemi (özellikle diyabet hastalarında)

Psikiyatrik hastalıkları

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 hastalıkları

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT aralığında uzama

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum sistemi, 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.)

Hepatobilier hastalıklar:

Yaygın: Karaciğer enzim düzeylerinde (ALT, AST, alkalen fosfataz, GGT) 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 deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyonötik ödem, fotosensitivite reaksiyonları

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

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

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

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

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Serum kreatininde artış

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik (örneğin 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,
- porfirisi 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına veya klinik farmakolojiye dayanarak RAVİVO'nun 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.

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

RAVİVO'nun spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC Kodu: J01MA12

RAVİVO'nun 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 RAVİVO'nun aşağıda belirtilen patojenlere karşı etkili 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* (çok ilaca dirençli suşlar dahil [MDRSP[#]]*, *Streptococcus pyogenes**, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (Grup C/F), *Streptococcus* (Grup G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, Viridans grup streptococci

#MDRSP (çok ilaca dirençli *Streptococcus pneumoniae*) izolatları, penisilin (MİK 2µg/ml), 2. kuşak sefalosporinler, makrolidler, 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*

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

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

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

* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

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

Emilim:

Oral yoldan uygulanan RAVİVO gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir. Oral uygulamadan sonra serum doruk konsantrasyonlarına ortalama 1 saat içinde ulaşılır.

RAVİVO'nun 500 mg veya 750 mg uygulamasından 48 saat sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %99'dur. 50-600mg doz aralığında RAVİVO doğrusal bir farmakokinetik izler. RAVİVO'nun yiyeceklerle birlikte alınması doruk kan konsantrasyonlarını %14 oranında azaltır ve doruk kan konsantrasyonlarına ulaşma süresini de yaklaşık 1 saat geciktirir. Bununla birlikte RAVİVO yemeklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

RAVİVO 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'den daha azı metabolitleri halinde idrarda saptanır.

Eliminasyon:

RAVİVO büyük oranda değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan RAVİVO'nun 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. RAVİVO uygulamasında tahmin edilebilen doğrusal bir farmakokinetik gösterir

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

RAVİVO'nun yaşlı ve genç hastalardaki farmakokinetiğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. RAVİVO dozunun tek başına yaşa göre ayarlanması gerekmemektedir.

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında RAVİVO'nun farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

RAVİVO'nun 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. Hemodiyalizin ve sürekli ambulator peritoneal diyalizin RAVİVO'nun vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır. RAVİVO'nun çok sınırlı metabolizmasına 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 dozunun uygulanmasının, kusma dışında bir etkisi olmamıştır.

Tekrarlayan dozlarda toksisite:

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

Genotoksisite:

RAVİVO 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. *In vitro* testlerde mutajenik toksiste 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, RAVİVO'nun da eklem kıkırdakları üzerine etkisi (blister ve kavite oluşumu) olduğu sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular genç hayvanlarda daha belirgin gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Hidroksipropilmetil selüloz

Sodyum stearil fumarat

Polivinil alkol

Titanyum dioksit

Polietilen glikol

Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

Preparatımız solid dozaj formunda olup, yapılan ön incelemeler paralelinde öngörülen raf ömrü 36 ay'dır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza edilmelidir. Işıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kutuda, beyaz opak PVC/PVDC alüminyum folyo blister ambalajda 7 film tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Ođuzlar Mah. 1370. Sok 7/3

6520 Balgat- ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

216/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

.././.....