

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

• **MULTİFLEX LEVOFLEX 500 mg/100 mL İ.V. İnfüzyon Çözeltisi de dâhil 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 gözleendiği hastalarda MULTİFLEX LEVOFLEX kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

• **MULTİFLEX LEVOFLEX de dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda MULTİFLEX LEVOFLEX kullanımından kaçınılmalıdır.**

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MULTİFLEX LEVOFLEX 500 mg / 100 ml İ.V. infüzyon çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 ml infüzyon çözeltisi,

Levofloksasin 500 mg (512.48 mg levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 900 mg

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi içeren polipropilen (non-PVC) torbalarda

Berrak, yeşilimsi-sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MULTİFLEX LEVOFLEX, levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Toplumda edinilmiş pnömoni:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan penisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* veya *Mycoplasma pneumoniae*'nin 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 β -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

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

Pozoloji:

MULTİFLEX LEVOFLEX'in aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

Böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klirensi > 50ml/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 veya 2 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:

MULTİFLEX LEVOFLEX, sadece yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez yapılabilir. İnfüzyon süresi 500 mg MULTİFLEX LEVOFLEX çözeltisi için 60 dakika olmalıdır (Bkz. bölüm 4.4). Hastanın durumuna bağlı olarak, birkaç gün içinde aynı dozajla, başlangıçtaki intravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Geçimsizlikler için, bölüm 6.2.'ye bakınız.

Tedavinin süresi:

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır (yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, MULTİFLEX LEVOFLEX 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 klirensi < 50 ml/dakika olan hastalarda dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)

	250 mg / 24 saat	500 mg / 24 saat	500 mg / 12 saat
Kreatinin klirensi	ilk doz 250 mg	ilk doz 500 mg	ilk doz 500 mg
50-20 mL/dakika	<i>sonra:</i> 125 mg/24 saat	<i>sonra:</i> 250 mg/24 saat	<i>sonra:</i> 250 mg/12 saat
19-10 mL/dakika	<i>sonra:</i> 125 mg/48 saat	<i>sonra:</i> 125 mg/24 saat	<i>sonra:</i> 125 mg/12 saat
< 10 mL/dakika (hemodiyaliz ve sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz ile birlikte)*	<i>sonra:</i> 125 mg/48 saat	<i>sonra:</i> 125 mg/24 saat	<i>sonra:</i> 125 mg/24 saa

*Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulatuvar peritoneal diyalizde ek bir doza gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

MULTİFLEX LEVOFLEX çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise dozaj ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.4., QT aralığının uzaması)

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda MULTİFLEX LEVOFLEX (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya MULTİFLEX LEVOFLEX 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 olan hastalar
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenler
- Hamilelik sırasında
- Emziren kadınlarda

Çocuklarda, büyümesi devam eden ergenlerde, hamilelik sırasında ve emziren kadınlarda kullanımı kontrendikedir çünkü –hayvan çalışmaları dayanılarak- gelişmekte olan organizmanın gelişen kıkırdak dokusunda zarar verme riski tamamen göz ardı edilemez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

MULTİFLEX LEVOFLEX dâhil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferel 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) atralji, miyalji, periferel nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz bölüm 4.8).

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

Genel uyarılar

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

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için MULTİFLEX LEVOFLEX en uygun tedavi olmayabilir. *P. aeruginosa* 'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda kombine tedaviye ihtiyaç olabilir.

Metisiline dirençli *S. Aureus* (MRSA):

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.

Konvülsiyona eğilimli hastalar:

Diğer kinolonlarla olduğu gibi MULTİFLEX LEVOFLEX, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

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

MULTİFLEX LEVOFLEX tedavisi sırasında veya sonrasında şiddetli, ısrarlı ve/veya kanlı diyare görülürse, bu *Clostridium difficile* ile ilişkili psödomembranöz kolitin belirtisi olabilir. Bu psödomembranöz enterokolitin en ciddi formudur. Eğer psödomembranöz enterokolitten şüpheleniliyorsa, MULTİFLEX LEVOFLEX tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye (örn. oral vankomisin, teikoplanin veya metronidazol) başlanmalıdır. Bu klinik durumda, barsak 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 48 saat içinde meydana gelebilir ve bilateral olabilir. Yaşlılarda ve kortikosteroid kullanan hastalarda ve günlük 1000 mg'lık doz alanlarda tendon rüptürü riski artar. Bu hastalara MULTİFLEX LEVOFLEX reçete edildiye, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinit şüphesi söz konusu ise MULTİFLEX LEVOFLEX tedavisi derhal kesilmeli ve etkilenmiş tendonun hareketsiz tutulması (immobilizasyon) şeklinde uygun tedavi başlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Levofloksasin, ilk dozunu takiben nadiren, öldürücü potansiyeli olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (örn. anjiyoödem, anafilaktik şok) neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar derhal tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktora başvurmalıdır.

Ağır bülloz reaksiyonlar:

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

Hepato-biliyer bozukluklar:

Sepsis gibi altta yatan çok ciddi hastalıkları bulunan kişilerde, levofloksasin uygulanması ile karaciğer nekrozundan yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen olgular rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İştahsızlık, sarılık, koyu renkte idrar, kaşıntı veya karında hassasiyet gibi karaciğer hastalığıyla ilgili semptom ve işaretler gelişirse, hastanın tedaviyi durdurması ve derhal doktoruyla temas kurması gerekir.

QT aralığında uzama:

Çok seyrek olarak levofloksasin de içeren florokinolon verilen hastalarda QT aralığında uzama bildirilmiştir.

Levofloksasin de dâhil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, aşağıdaki gibi QT aralığının uzaması açısından risk faktörleri varsa dikkatli olunması gerekir:

- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Konjenital uzun QT sendromu
- Kardiyak hastalık (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, 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.

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).

Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Levofloksasinin de dahil olduğu florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan

myastenia gravisli hastalarda, ventilatör desteği gerektiren akciğer yetmezliği ve ölümü de kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalarda florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda MULTİFLEX LEVOFLEX 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.

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar:

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

Periferik nöropati:

Levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, başlangıcı hızlı olabilen duyuşal veya duyuşal-motor periferik nöropati bildirilmiştir. Geri dönüşsüz 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 uzlaşđı belgelerine başvurmalıdır.

İnfüzyon süresi:

MULTİFLEX LEVOFLEX için önerilen infüzyon süresi en az 60 dakikadır. Bu süre boyunca hasta gözlenmelidir. MULTİFLEX LEVOFLEX ile taşıkardi ve kan basıncında geçici düşme,

nadir vakalarda kan basıncının belirgin şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasin (ofloksasin'in 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 birlikte MULTIFLEX LEVOFLEX kullanılması durumunda koagülasyon testlerinde (PT/INR) yükselme ve/veya kanamada artış ihtimaline karşı, bu ilaçların birlikte kullanılması durumunda, koagülasyon testleriyle takip yapılması gereklidir (bkz. bölüm 4.5).

Psikotik reaksiyonlar:

Levofloksasin dahil, kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Çok nadir olgularda, bazen tek bir levofloksasin dozunu takiben intihar düşüncelerine kapılma ve kendini tehlikeye atan davranışlar görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Hastada bu gibi reaksiyonlar gelişirse, levofloksasin kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik bozukluğu olan veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda levofloksasin kullanılması gerekiyorsa, dikkatli olunmalıdır.

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 100 ml dozunda yaklaşık 15.4 mmol (354 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 klirensi, simetidin ile % 24 oranında probenesid ile % 34 oranında azalmaktadır. Bunun nedeni her iki ilacın da levofloksasinin renal tübüler sekresyonunu bloke etmesidir. Ancak yapılan çalışmada incelenen dozlarda, istatistiksel olarak anlamlı görülen kinetik farklılıkların, klinik açıdan 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 hastalardaki pıhtılaşma testleri (PT/INR) ve/veya kanamada şiddetli olabilen artışlar bildirildiğinden, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pıhtılaşma testleri yakından takip edilmelidir.

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

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

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 aralığının uzaması).

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Levofloksasinin gebelikte kullanımıyla ilgili 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 kıkırdığa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, MULTİFLEX LEVOFLEX gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Levofloksasinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/ toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdığa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, MULTİFLEX LEVOFLEX emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MULTİFLEX LEVOFLEX 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. MULTİFLEX LEVOFLEX 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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: Pansitopeni, agranülositoz, hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem, aşırı duyarlılık.

Bilinmiyor: 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: 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: 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: Kalp durmasıyla sonuçlanabilen Torsade de pointes, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (bkz. bölüm 4.4, QT aralığı uzaması ve bölüm 4.9).

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit.

Seyrek: Hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Bronkospazm, alerjik pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı.

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi, flatulans, konstipasyon

Bilinmiyor: Hemorajik diyare –çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit (bkz. bölüm 4.4) dahil, enterokolite işaret edebilir, pankreatit.

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı.

Bilinmiyor: Ağır karaciğer hasarı, sarılık.

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 derialtı dokusu 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 dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji.

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (bkz. bölüm 4.4) (örneğin Aşil tendonunda gelişebilir), Myastenia Gravis’li hastalarda özel önem taşıyan kas güçsüzlüğü (bkz. bölüm 4.4 Myastenia Gravis’in şiddetlenmesi).

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz, tendon rüptürü (örn. Aşil tendonu) (bkz. bölüm 4.4), ligament rüptürü, kas rüptürü, artrit.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması.

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfüzyon yapılan bölgede reaksiyon (ağrı, kızarıklık).

Yaygın olmayan: Asteni.

Seyrek: Ateş.

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremiteler).

Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

Çok seyrek: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

Süpheli 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 bildirilmeleri 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

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre MULTIFLEX LEVOFLEX'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 erezyonlarıdır.

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

Tedavi:

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC Kodu: J01MA12

Levofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır. Rasemik ilaç maddesi olan ofloksasin'in, S (-) enantiomeridir.

Etki mekanizması:

Bir florokinolon antibakteriyel ilaç olarak levofloksasin, DNA giraz kompleksi ve topoizomeraz IV 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 aureus* (metisiline dirençli).

Gram-negatif aerob: *Alcaligenes xylosoxidans*

Anaerob: *Bacteriodes thetaiotaomicron*.

Diğer: Mycobacterium avium

* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

***Pseudomonas aeruginosa* etkenli nozokomiyal enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi gerekebilir.

Direnç

Levofloksasine direnç, tip II topoizomerez, DNA giraz ve topoizomerez IV hedef bölge mutasyonlarıyla, aşamalı bir süreç sonucunda kazanılır. Permeasyon bariyeri (*Pseudomonas aeruginosa* 'da sıktır) 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 antibakteriyal 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
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Türe özgü olmayan sınır değerleri ⁴	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

1. Levofloksasin sınır değerleri yüksek doz tedavi ile ilişkilidir.
2. 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.
3. 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.
4. 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

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 ± 1.2 mcg/ml'dir). Mutlak biyoyararlanımı %99-100'dür. Levofloksasin 50 ila 1000 mg aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

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 ±SS)	500 mg multipl-doz yönetimi			
	Günde tek doz		Günde iki doz	
	500 mg oral	500 mg IV*	500 mg oral	500 mg IV
Doruk plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	5.7 ± 1.4	6.4± 0.8	7.8± 1.1	7.9± 1.1
Çukur plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	0.5± 0.2	0.6± 0.2	3.0± 0.9	2.3± 0.5

*500 mg IV için infüzyon süresi 60 dak.'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 µg/ml ve 10.9 µg/ml olup mukozadan ve epitel mukus sıvısından seruma penetrasyon oranları sırasıyla 1.1 - 1.8 ve 0.8-3'tür. Bu düzeylere, sırasıyla, verildikten yaklaşık 1 saat veya 4 saat sonra ulaşılmıştır.

5 gün boyunca 500 mg ve 750 mg oral uygulamanın ardından, son uygulamadan 4 saat sonraki epitelyal mukus sıvısında ortalama konsantrasyonlar sırasıyla 9.94 mcg/ml ve 22.12 mcg/ml'dir. Alveolar makrofajda sırasıyla 97.9 mcg/ml ve 105.1 mcg/ml'dir.

Akciğer dokusuna penetrasyon

500 mg p.o. dozdan sonra akciğer dokusundaki maksimum levofloksasin konsantrasyonları 11.3 µg/g'dır ve bu düzeylere, verildikten yaklaşık 4-6 saat sonra ulaşılmış olup akciğer dokusundan plazmaya dağılım oranı 2-5'tir.

Bül sıvısına penetrasyon

3 gün boyunca 500 mg'lık dozun günde bir veya iki kez verilmesinden 2-4 saat sonra, bül sıvısı içinde sırasıyla 4.0 ve 6.7 µg/ml'lik maksimum levofloksasin konsantrasyonlarına ulaşılmış olup bül sıvısı/plazma oranı yaklaşık 1'dir.

Kemik dokusuna dağılım

Levofloksasin proksimal ve distal femurdaki kortikal ve süngerimsi dokuya penetrasyon oranları 0.1'den 3'e olmak üzere iyi şekilde penetre olur. 500 mg p.o.'nun ardından spongios proksimal femurdaki maksimum levofloksasin konsantrasyonu uygulamadan 2 saat sonra yaklaşık 15.1 mcg/g'dır.

Serebro-spinal sıvıya penetrasyon

Levofloksasinin serebro-spinal sıvıya geçişi düşüktür.

Prostat dokusuna dağılım

Günde 3 kez oral 500 mg levofloksasin uygulanmasından sonra prostat dokusundaki konsantrasyonu ortalama 2 saatten sonra 8.7 µg/g ve ortalama prostat/plazma konsantrasyonu 1.84'dür.

İdrardaki konsantrasyonu

150 mg, 300 mg veya 500 mg'lık oral tek dozdan sonra levofloksasinin ortalama idrar konsantrasyonları sırasıyla 44 mg/L, 91 mg/L ve 200 mg/L'dir.

Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az düzeyde metabolize olur, metabolitleri desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksittir. Metabolitler, idrarda atılırlar ve dozun < %5'ini oluştururlar. 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). Atılımı esas olarak renal yoldandır (verilen dozun >%85'i).

500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 175 ± 29.2 ml/dak.'dır.

750 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 143 ± 29.1 ml/dak.'dır.

Levofloksasinin intravenöz ve oral uygulanmasında temel farmakokinetik farklılık yoktur, bu oral ve intravenöz yolların birbirinin yerine geçebileceğini düşündürmektedir.

Doğrusallık/düzensizlik durumu:

150-600 mg doz aralığında, 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 klirensi düşer ve aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, eliminasyon yarı ömrü uzar:

Cl _{cr} [ml/dak]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/dak]	13	26	57
t _{1/2} [saat]	35	27	9

Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin klirensindeki farklılıklarla alakalı olanlar dışında, yaşlılarla gençler arasında önemli değişiklikler göstermez.

Cinsiyet farklılıkları:

Kadın ve erkeklerde yapılan ayrı analizler neticesinde levofloksasinin farmakokinetik özelliklerinde cinsiyetler arasında çok küçük marjinal farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu farkların klinik açıdan anlamlı olduğuna dair her hangi 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 saptamamıştır.

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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız.

Dış ambalajından (alüminyum overpouch) çıkartıldıktan sonra oda ışığında dayanma süresi 3 gündür.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum over-pouch içerisinde twist-off kapak ile kapatılmış, tek portlu, orta ve iç tabakası poliolefin bazlı polipropilen, dış tabakası sadece polipropilenden yapılmış poliolefin torba, 100 ml

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

HAYER FARMA İlaç A.Ş.
Acarlar Mah. 74. Sok.
Acarkent Sitesi B742 No.:17/1
Beykoz / İstanbul
Tel: 0216 324 38 38
Faks: 0216 317 04 98
E-posta: info@haver.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2016/287

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KULLANMA TALİMATI

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTIKLIĞI (kasları kemiklere bağlayan dokularda iltihaplanma veya yırtılma), PERİFERAL NÖROPATİ (merkezden uzak sinirlerde herhangi bir nedenle görülen bozukluklar- duyu kaybı), SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (merkezi sinir sistemi) ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN (bir tür kas güçsüzlüğü hastalığı) ŞİDDETLENMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ YAN ETKİLER

- **MULTİFLEX LEVOFLEX'in içerdiği etkin maddelerden biri olan levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon adı verilen antibiyotikler aşağıdaki gibi sakatlıklara yol açan ve geri dönüşümsüz istenmeyen etkilere neden olabilir:**
 - Kasları kemiklere bağlayan doku iltihabı (tendinit; belirtileri eklemlerde şiddetli ağrı, şişme ve kızarıklık olabilir) ve kasları kemiklere bağlayan doku (tendon) yırtılması (belirtileri kaslarda şiddetli ağrı, ani ve hızlı morarma, kuvvetsizlik, hareket ettirememe olabilir)
 - Merkezden uzak sinirlerde herhangi bir nedenle görülen bozukluklar – duyu kaybı (periferal nöropati; belirtileri sinirlerde ağrı, hassasiyet, ayak ve ellerde karıncalanma ile uyuşma, kaslarda halsizlik, ellerde titreme olabilir)
 - Merkezi sinir sistemi (santral sinir sistemi) etkileri (belirtileri hayal görme (halüsinasyon), endişe (anksiyete), ruhsal çöküntü (depresyon), intihar eğilimi, uykusuzluk, şiddetli baş ağrısı ve zihin karışıklığı (konfüzyon) olabilir)

MULTİFLEX LEVOFLEX kullanımı sırasında bu istenmeyen etkilerden herhangi biri sizde gerçekleşirse MULTİFLEX LEVOFLEX'in kullanmayı derhal bırakınız ve doktor veya eczacınızla konuşunuz.

- **MULTİFLEX LEVOFLEX'in içerdiği etkin madde levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon adı verilen antibiyotikler, myastenia gravisli (bir tür kas güçsüzlüğü hastalığı) hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen bir kas güçsüzlüğü hastalığınız varsa MULTİFLEX LEVOFLEX kullanmadan önce doktor veya eczacınızla konuşunuz.**

MULTİFLEX LEVOFLEX 500 mg / 100 mL I.V. infüzyon çözeltisi

Steril

Damar içine uygulanır.

- **Etkin madde:** 100 mL'lik infüzyon çözeltisi 500 mg levofloksasine eşdeğerde 512.48 mg levofloksasin hemihidrat içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Sodyum klorür, hidroklorik asit, sodyum hidroksit (pH ayarı için) enjeksiyonluk su.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde bu ilacı kullandığınızı doktorunuza söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında yüksek veya düşük doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. ***MULTİFLEX LEVOFLEX nedir ve ne için kullanılır?***
2. ***MULTİFLEX LEVOFLEX 'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler***
3. ***MULTİFLEX LEVOFLEX nasıl kullanılır?***
4. ***Olası yan etkiler nelerdir?***
5. ***MULTİFLEX LEVOFLEX 'in saklanması***

Başlıkları yer almaktadır.

1. MULTİFLEX LEVOFLEX nedir ve ne için kullanılır?

MULTİFLEX LEVOFLEX, damar içine uygulanan berrak, yeşilimsi sarı renkte bir çözeltidir. MULTİFLEX LEVOFLEX, her 1 mL'sinde 5 mg levofloksasin içeren, toplam 100 mL çözelti içeren polipropilen (non-PVC) torbalarda sunulmaktadır.

MULTİFLEX LEVOFLEX bakterilere karşı etkili bir antibiyotiktir. Florokinolonlar adı verilen antibiyotik grubuna dahildir. Bakterilerin büyümesini, çoğalmasını engeller ve bakterilerin yok olmasını sağlar.

MULTİFLEX LEVOFLEX etkin maddesi olan levofloksasine karşı duyarlı olan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

Doktorunuz antibiyotik tedavisini ağızdan alamayacak durumda olduğunuz için damar içine uygulanacak MULTİFLEX LEVOFLEX'i, sizde aşağıdaki durumlardan biri bulunduğu için reçete etmiş olabilir:

- Toplumdan edinilmiş zatürre (pnömoni)
- İdrar yolları ve böbrekte gelişen iltihap (piyelonefrit) dahil, komplikasyonlu böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları
- Prostat iltihabı
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Abse (irin kesesi), selülit, furonkül, impetigo (derinin bulaşıcı yüzeysel mikrobik enfeksiyonu), piyoderma (irinli deri enfeksiyonu), yara enfeksiyonlarının neden olduğu komplikasyonsuz deri ve deri ekleri enfeksiyonları.
- Hastanede edinilmiş zatürre (pnömoni)
- Havaya karışmış şarbon mikrobuna maruz kalma

2. MULTİFLEX LEVOFLEX'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

MULTİFLEX LEVOFLEX'i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer,

- Levofloksasine veya bu ilaçtaki bileşenlerden herhangi birine karşı veya florokinolonlar grubu antibiyotiklerden bir başkasına karşı alerjiniz varsa,
- Sara (epilepsi) hastalığınız varsa,
- Kinolon grubu antibiyotik kullanıma bağlı tendon rahatsızlığı (tendonit) yaşadığınız (tendon, kas ve iskeleti birleştiren bir bağdır),
- Hamileyseniz,
- Bebek emziriyorsanız,
- Çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde MULTİFLEX LEVOFLEX 'i kullanmayınız.
- Gelişmekte olan kıkırdak dokusuna zarar verme riski nedeniyle çocuklarda, büyümesi devam eden ergenlerde, hamilelik sırasında ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

MULTİFLEX LEVOFLEX'i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Tendinit (eklem çevresinde şişlik, ağrı) ve tendon yırtılması, peripheral nöropati (vücudun uç kısımlarında ağrı, uyuşma, iğnelenme ve kas güçsüzlüğü) ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi istenmeyen reaksiyonlar.

MULTİFLEX LEVOFLEX dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen yan etkiler; kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendon iltihaplanması, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas

güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji (eklem ağrısı), miyalji (kas ağrısı), periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete (endişe hali), depresyon, intihar eğilimi, uykusuzluk, şiddetli baş ağrısı ve zihin karışıklığı).

Bu etkiler MULTİFLEX LEVOFLEX'e başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu yan etkileri yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi yan etkinin ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda MULTİFLEX LEVOFLEX derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi yan etkilerden herhangi birini yaşayan hastalarda MULTİFLEX LEVOFLEX dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Eğer,

- Çok ağır bir akciğer enfeksiyonu veya ciddi bir hastane enfeksiyonu geçiriyorsanız, (başka bir antibiyotik kullanılması daha uygun olabilir)
- Merkezi sinir sisteminizi ilgilendiren bir rahatsızlığınız varsa ve buna bağlı istemsiz kasılma nöbetleri yaşadığınız
- İnme ya da diğer beyin yaralanmaları nedeniyle beyin hasarınız varsa
- Uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı kanlı, sulu ishale seyreden barsak iltihabı olduğu durumlarda: MULTİFLEX LEVOFLEX tedavisi sırasında veya sonrasında şiddetli, inatçı ve/veya kanlı ishal görülürse MULTİFLEX LEVOFLEX tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye başlanılmalıdır. Derhal doktorunuza haber veriniz. Doktorunuz sizin için uygun tedaviyi belirleyecektir.
- Kas kırımlarında (tendon) bir iltihaplanmayı ya da yırtılmayı düşündürecek ağrı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı ortaya çıkarsa ve yaşlılarda ve kortikosteroid kullanan hastalarda tendon yırtılma riski artar. Doktorunuz bu durumu yakından takip etmek isteyebilir.
- Böbrek yetmezliğiniz varsa: Doktorunuz size özel doz ayarlaması yapacaktır.
- MULTİFLEX LEVOFLEX kullanan hastalarda nadiren de olsa ışığa karşı duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. MULTİFLEX LEVOFLEX kullanımı sırasında ve tedavi bittikten sonra 48 saat süreyle kuvvetli güneş ışığına çıkmayınız veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmayınız.
- Süperenfeksiyon (herhangi bir enfeksiyon ile zayıf düşen bünyede ikinci bir enfeksiyonun başlaması): Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi uzun süreli kullanım sonucu, dirençli olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına sebep olabilir. Doktorunuz bunu önlemek amacıyla sizi yakından takip etmek isteyebilir. Eğer süperenfeksiyon oluşursa uygun tedavi yöntemlerini uygulayacaktır.
- QT aralığında uzama sizde mevcutsa (kalpte ciddi aritmilere ve ani ölümlere yol açabilen bir durum): Çok seyrek olarak levofloksasin dahil florokinolon verilen hastalarda QT aralığında uzama bildirilmiştir. Aşağıdaki risk gruplarında dikkatli olunmalıdır:
 - İleri yaştaysanız (65 yaş üstü) veya kadınsanız
 - Karaciğer problemi yaşadığınız,
 - Kortikosteroid kullanıyorsanız,
 - Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. kandaki potasyum ve magnezyum düzeyinin

- düşük olması)
- Konjenital QT sendromu (kalpte ciddi aritmilere ve ani ölümlere yol açabilen bir durum)
 - Kalp hastalığı (kalp yetmezliği, kalp krizi öyküsü, kalp atımının yavaşlaması)
 - QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III ritm düzenleyici ilaçlar, bazı depresyon ilaçları, makrolid grubu antibiyotikler ve antipsikotikler)
- Sizde glikoz-6-fosfat dehidrogenaz adı verilen bir enzimin doğuştan eksikliği varsa,
 - Hipoglisemi (kan şekeri düzeyinde azalma) ve hiperglisemi (kan şekeri düzeyinde yükselme): Sizde şeker hastalığı (diyabet) mevcutsa ve bunun için insülin veya ağızdan alınan ilaçları kullanıyorsanız, kan şekeriniz düşebilir veya buna bağlı koma ortaya çıkabilir ya da kan şekeriniz yükselebilir (doktorunuz sizden kan şekerinizi düzenli olarak kontrol etmenizi isteyebilir.)
 - Periferik nöropati (sinirlerde herhangi bir nedenle görülen bozukluklar- duyu kaybı) sizde mevcutsa
 - Myasthenia Gravis'in (bir tür kas güçsüzlüğü hastalığı) şiddetlenmesi:
 - Florokinolonlar kas-sinir iletimini engelleyen bir aktiviteye sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda, solunum cihazı desteği gerektiren solunum yetmezliği ve ölümü kapsayan pazarlama sonrası ciddi yan etkiler florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalarda florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.
 - Aşırı duyarlılık reaksiyonları: İlk dozu takiben nadiren öldürücü potansiyeli olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (alerji sonucu yüz ve boğazda şişme) görülebilir. Tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktorunuza başvurmalısınız.
 - Deride içi su dolu kabarcıklarla seyreden ağır hastalıklar: MULTİFLEX LEVOFLEX, Stevens-Johnson sendromu (ciltte ve göz çevresinde kan oturması, şişlik ve kızarıklıkla seyreden iltihap) ve toksik epidermal nekroliz (deride içi sıvı dolu kabarcıklarla seyreden ciddi bir hastalık) gibi ağır deri reaksiyonlarına yol açabilir. Bu durumda tedaviye devam etmeden önce, hemen doktorunuza başvurunuz.
 - Çok nadir olarak tek bir levofloksasin dozunun takiben intihar düşüncelerine kapılma ve tehlikeli davranışlar görülebilir. Bu durumda doktorunuz tedavinizi sonlandırabilir ve sizin için uygun tedavi yöntemini belirler.
 - Psikolojik rahatsızlığınız veya psikiyatrik hastalık öykünüz varsa MULTİFLEX LEVOFLEX'i dikkatli kullanınız.
 - Tedaviniz sırasında iştahsızlık, sarılık, koyu renkte idrar, kaşıntı veya karında hassasiyet meydana gelirse derhal doktorunuza başvurunuz. Doktorunuz tedaviyi sonlandırabilir ve sizin için uygun tedaviyi belirleyecektir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

MULTİFLEX LEVOFLEX'in yiyecek ve içecek ile kullanılması

Uygulama yöntemi açısından, yiyecek ve içeceklerle etkileşimi yoktur.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Levofloksasinin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. 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, MULTİFLEX LEVOFLEX gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Levofloksasinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emziren çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, MULTİFLEX LEVOFLEX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Araç ve makine kullanımı

MULTİFLEX LEVOFLEX kullanımı, hastanın konsantre olma 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.

MULTİFLEX LEVOFLEX kullanırken bu gibi yan etkiler yaşarsanız, araç ve makine kullanmayınız.

MULTİFLEX LEVOFLEX'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

MULTİFLEX LEVOFLEX 'in içeriğinde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığınız yoksa, bu maddelere bağlı olumsuz bir etki beklenmez.

Bu tıbbi ürün her 100 mL dozunda 15,4 mmol (354 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

- Bronşları genişleterek nefes almayı kolaylaştıran bir ilaç olan teofilin (MULTİFLEX LEVOFLEX ile birlikte kullanıldığında, beyinde kasılma nöbeti eşiği düşer)
- Fenbufen, ketoprofen, ibuprofen, aspirin ve indometazin gibi benzeri steroid olmayan

antiinflamatuvar ilaçlar (MULTİFLEX LEVOFLEX ile birlikte kullanıldığında, beyinde kasılma nöbeti eşiği düşer)

- Gut hastalığında kullanılan probenesid veya mide ülserinde kullanılan simetidin (MULTİFLEX LEVOFLEX 'in vücuttan atılımını azaltır)
- Bağışıklık sistemini baskılayan bir ilaç olan siklosporin (yarı ömrü uzar)
- Kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılan K vitamini antagonistleri (örneğin; varfarin): Etkisi artabilir, kanama riski oluşabilir. Doktorunuz sizden kan pıhtılaşma testleri isteyebilir.
- Kalpte QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar (kalpte ciddi ritim bozukluğuna yol açabilir):
 - Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin) ve sınıf III antiaritmikler (amiodaron)
 - Bazı depresyon ilaçları (trisiklik antidepressanlar örn., amitriptilin, imipramin)
 - Makrolidler (bir antibiyotik grubu)
 - Antipsikotikler (bazı ruh hastalıklarının tedavisinde kullanılır)
- Kortikosteroid (astım ve inflamasyon tedavisinde kullanılır)
- Bu ilacı kullanırken güçlü ağrı kesici olan opiatlar için yapılan idrar testi hatalı pozitif sonuç verebilir.

Diğer ilaçlar: Digoksin, glibenklamid, ranitidinin MULTİFLEX LEVOFLEX'in etkisini değiştirmesi beklenmez.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. MULTİFLEX LEVOFLEX nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

MULTİFLEX LEVOFLEX size uzman bir sağlık personeli tarafından yavaş olarak, en az 60 dakika sürecek şekilde, damar yoluyla verilecektir.

MULTİFLEX LEVOFLEX erişkinlerde kullanılır.

Dozaj enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve ayrıca enfeksiyon etkeni olan bakterinin duyarlılığına bağlıdır.

Doktorunuz sizin durumunuza bağlı olarak, başlangıçtaki damar içine uygulamadan birkaç gün sonra ağızdan uygulamaya (levofloksasin 500 mg tablet) geçebilir.

MULTİFLEX LEVOFLEX 'in aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Kullanım yeri	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi süresi
Toplumdan edinilmiş zatürre	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
İdrar yolları ve böbrekte gelişen iltihap (piyelonefrit)	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün

Komplikasyonlu böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-14 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg veya tek doz / 2 kez 500 mg	7-14 gün
Prostat iltihabı	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Hastanede edinilmiş zatürre	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
Havaya karışmış şarbon mikrobuna maruz kalma	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

Tedavinin süresi hastalığınızın seyrine bağlıdır (yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, MULTİFLEX LEVOFLEX kullanımı hastanın ateşi düştükten ve enfeksiyon sona erdiğine dair kanıt sağlandıktan sonra en az 48-72 saat daha sürdürülmelidir.

Uygulama yolu ve metodu:

MULTİFLEX LEVOFLEX uzman bir sağlık personeli tarafından damar içine yavaş infüzyonla uygulanır. İnfüzyon süresi, 500 mg MULTİFLEX LEVOFLEX çözeltisi için 60 dakika olmalıdır.

Kullanmadan önce çözeltinin gözle incelenmesi gerekir. Yalnızca partikül içermeyen, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Alüminyum over-pouch içinde twist-off tapalı 100 mL'lik polipropilen torbalarda sunulmaktadır. Over-pouch'dan çıkarıldıktan sonra 3 gün içinde; twist-off delindikten sonra hemen (3 saat içinde) kullanılmalıdır. Tek kullanımlıktır.

Güneş ışığından korunma

Bu ilacı kullanırken doğrudan güneş ışığına maruz kalmayınız. Deriniz güneşe karşı daha duyarlı hale gelerek yanma, karıncalanma ya da şiddetli su toplamasına yol açabilir. Bu nedenle yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanınız. Güneşe çıkarken şapka ile kol ve bacaklarınızı açık bırakmayacak giysiler giyiniz. Güneşlenmekten kaçınınız.

Değişik yaş grupları

Çocuklarda kullanımı:

MULTİFLEX LEVOFLEX çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kullanılmaz.

Yaşlılarda kullanımı:

Yaşlılarda böbrek fonksiyonlarında bozukluk yoksa, MULTİFLEX LEVOFLEX'in dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Özel kullanım durumları

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarınızda bozukluk varsa, doktorunuz MULTİFLEX LEVOFLEX dozunu azaltacak ve sizi daha yakından izleyecektir.

Kreatinin klerensi 50 mL/dakika'dan küçük olan hastalarda dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre) doktorunuz tarafından belirlenecektir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda, MULTİFLEX LEVOFLEX dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Doktorunuz MULTİFLEX LEVOFLEX ile tedavinizin ne kadar süreceğini size bildirecektir. Doktorunuza danışmadan tedavinizi kesmeyiniz.

Eğer MULTİFLEX LEVOFLEX'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla MULTİFLEX LEVOFLEX kullandıysanız

MULTİFLEX LEVOFLEX 'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

MULTİFLEX LEVOFLEX uzman bir sağlık personeli tarafından, doktorunuzun uygun gördüğü sıklıkta uygulanacaktır.

MULTİFLEX LEVOFLEX'i kullanmayı unutursanız

Doktorunuz atlanan dozun ne zaman uygulanacağına karar verecektir. Takip eden dozun yeni uygulama zamanı için doktorunuzun talimatlarına uyunuz.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

MULTİFLEX LEVOFLEX ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler

Doktorunuza danışmadan MULTİFLEX LEVOFLEX tedavinizi sonlandırmayınız, hastalığınızın belirtileri yeniden ortaya çıkabilir ve bakterilere karşı direnç gelişebilir.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi MULTİFLEX LEVOFLEX'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın:	10 hastanın en az 1'inde görülebilir.
Yaygın:	10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan:	100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek:	1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Çok seyrek:	10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Aşağıdakilerden biri olursa, MULTİFLEX LEVOFLEX'i kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Seyrek:

- Deride yaygın kaşıntı ve döküntülerle beraber, dudakta, yüzde, boğazda ve dilde şişme, yutma veya nefes alma güçlüğü (aşırı duyarlılık-anafilaksi)

Bilinmiyor:

- Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme (ciltte ve göz çevresinde kan oturması, şişlik ve kızarıklıkla seyreden iltihap), toksik epidermal nekroliz (deride içi sıvı dolu kabarcıklarla seyreden ciddi bir hastalık)

Bunların hepsi çok ciddi yan etkilerdir. Eğer bunlardan sizde mevcut ise, sizin MULTİFLEX LEVOFLEX 'e karşı ciddi alerjiniz var demektir. Acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Seyrek:

- Tendonlarınızda (kas kirişleri) ağrı ve iltihaplanma. Aşıl tendonu en sık etkilenen tendondur ve bazı durumlarda tendon kopabilir.
- Kaslarda istemsiz kasılma nöbetleri (konvülsiyonlar).

Bilinmiyor:

- İştah kaybı, gözün beyaz kısmının ve derinin sarı renk alması, idrar renginin koyulaşması, kaşıntı, karın bölgesinde hassasiyet. Bunlar bazen ölümcül olabilen karaciğer problemlerinin belirtileri olabilir.
- Myasthenia gravis (bir tür kas güçsüzlüğü hastalığı) şiddetlenmesi
- Kalp ritminde bozulma, çarpıntı
- Ateş, karıncalanma, ağrı ya da uyuşukluk. Bunlar nöropatinin belirtileri olabilir.
- Şiddetli, inatçı, kanlı ishal ile birlikte kramp tarzında şiddetli karın ağrısı ve yüksek ateş. Bunlar ciddi bağırsak problemi belirtileri olabilir.
- Eklem bağları ve kaslarda kopma, eklem iltihabı

Bunların hepsi ciddi yan etkilerdir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir. Ciddi yan etkiler çok seyrek görülür.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, doktorunuza söyleyiniz:

Yaygın:

- Bulantı, kusma, diyare
- Bazı karaciğer enzimlerinin kandaki seviyesinde yükselme
- Çözeltinin damar içine uygulandığı bölgede kızarıklık, ağrı, hassasiyet
- Kan damarı iltihabı (flebit)
- Baş ağrısı, sersemlik
- Uykusuzluk

Yaygın olmayan:

- Mantar enfeksiyonları, diğer mikroplarda direnç gelişmesi
- Kaşıntı ve deride döküntü, kurdeşen, aşırı terleme
- Karın ağrısı, hazımsızlık, iştahsızlık, karında gaz, kabızlık
- Baş dönmesi (vertigo)
- Kaygı, zihin karışıklığı, sinirlilik
- Uykululuk, titreme, tat duyusunda bozukluk
- Nefes darlığı (dispne)
- Eklem ya da kas ağrıları
- Kan testleri, karaciğer ya da böbrek problemleri nedeniyle beklenmedik sonuçlar gösterebilir (bilirubin, kreatinin artışı)
- Beyaz kan hücresi sayısında düşme (lökeni)
- Halsizlik.

Seyrek:

- Kan şekerinin düşmesi. Bu durum diyabet hastaları için önemlidir ve komaya neden olabilir.
- Görsel ve işitsel varsanların (halüsinasyon) ve aşırı şüphenin (paranoya) de eşlik edebildiği ruhsal bozukluk, huzursuzluk, depresyon
- Anormal rüyalar, kabuslar
- Bulanık görüş dahil görme bozuklukları
- Kulak çınlaması
- Kas güçsüzlüğü. Bu myastenia gravis (sinir sistemiyle ilgili nadir bir hastalık) hastaları için önemli bir durumdur.
- Düşük kan basıncı
- Kalbin hızlı atması
- Kan trombosit sayısının düşmesinden (trombositopeni) dolayı kolayca kanama ve morarma olabilir.
- Beyaz kan hücresi sayısında düşüş (nötropeni)
- Ateş
- Böbrek çalışma şeklinde değişiklik ve interstisyel nefrit olarak adlandırılan alerjik böbrek reaksiyonlarından kaynaklanan böbrek yetmezliği

Çok seyrek:

- Porfiri hastalarında ataklar (nadir görülen metabolik bir hastalık)

Bilinmiyor:

- Kan şekerinin düşmesine bağlı koma
- Kan şekerinin yükselmesi
- İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlar
- Tat duyusu kaybı
- Koku duyusu kaybı dahil koku alma bozuklukları
- Baygınlık (senkop), benign intrakranial hipertansiyon (iyi huylu kafa için basınç artışı)
- İşitme yeteneğinde bozulma, işitme kaybı
- Geçici görme kaybı
- Cildin güneşe ve ultraviyole ışığa hassasiyetinin artması (ışığa duyarlılık)
- Bütün kan hücrelerinin (pansitopeni) veya kırmızı kan hücresi sayısında düşüş (anemi).
- Kırmızı kan hücrelerinin hasarı ve her türlü kan hücresi sayısındaki düşüşten dolayı cilt soluk ve sarı olabilir. Ateş, boğaz ağrısı ve genel bir hastalık hissi ortaya çıkabilir.
- Ağız içinde inflamasyon (stomatit)
- Aşırı immun cevaplar oluşabilir (aşırı duyarlılık)
- Hareket ve yürüme problemleri (diskinezi, ekstrapiramidal bozukluk)
- Nefes alma güçlüğü ve hırıltı (bronkospazm)
- Alerjik kaynaklı zatürre
- Alerjik reaksiyondan kaynaklanan kan damarlarında iltihaplanma
- Pankreas iltihabı (pankreatit)
- Ağrı (sırt, göğüs, kol ve bacaklar)

Bunlar MULTİFLEX LEVOFLEX'in hafif yan etkileridir. Bu gibi belirtilerin rahatsız edici bir hal alması veya uzun süre devam etmesi halinde, doktorunuza başvurunuz.

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etkileri Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. MULTİFLEX LEVOFLEX'in saklanması

MULTİFLEX LEVOFLEX 'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız.

Ambalajından çıkarıldıktan sonra oda ışığında dayanma süresi 3 gündür.

Twist-off delindikten sonra hemen (3 saat içinde) kullanılmalıdır.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra MULTİFLEX LEVOFLEX 'i kullanmayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz MULTİFLEX LEVOFLEX'i kullanmayınız.

Ruhsat sahibi:

HAYER FARMA İlaç A.Ş.
Acarlar Mah. 74. Sok. Acarkent Sitesi
B742 No.:17/1 Beykoz / İstanbul

Üretim yeri:

OSEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Akbaba Mah. Maraş Cad. No: 52
34820 Beykoz / İSTANBUL

Bu kullanma talimatı .../.../.... tarihinde onaylanmıştır.