

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEFOX 500 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

512.46 mg levofloksasin hemihidrat (500 mg levofloksasine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli bir yüzü çentikli oblong tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Hastane kaynaklı (nazokomiyal) pnömoni:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu hastane kaynaklı pnömonilerde.

- Toplum kökenli pnömoni:

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı), *Streptococcus pneumoniae* (çoklu ilaç direnci gösteren suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* veya *Mycoplasma pneumoniae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Akut bakteriyel sinüzit:

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenza* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu infeksiyonlarda.

- Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis* etkenlerinin neden olduğu infeksiyonlarda.

- Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (abse, selülit, fronkül, impetigo, pyoderma, yara enfeksiyonları):

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'in etken olduğu infeksiyonlarda.

- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza* veya *Moraxella catarrhalis*'in etken olduğu infeksiyonlarda.

- Kronik bakteriyel prostatit:

Enterococcus faecalis, *Escherichia coli* veya *Staphylococcus epidermis* (metisiline duyarlı)'in etken olduğu infeksiyonlarda.

- Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonları (hafif ve orta şiddette):

Escherichia coli, *Enterobacter cloacea*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* veya *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonlarda.

- Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları (hafif ve orta şiddette):

Escherichia coli, *Klebsiella pneumonia* veya *Staphylococcus saprophyticus*'un etken olduğu infeksiyonlarda.

- Akut piyelonefrit:

Escherichia coli'nin etken olduğu infeksiyonlarda.

- *Bacillus anthracis* ile kontamine havaya maruz kalmayı takiben hastalık sıklığını ya da ilerlemesini azaltmak için inhale şarbon tedavisinde (maruz kalma sonrasında).

Yetişkinlerde

28 günden fazla kullanım için klinik bir çalışma yapılmamıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

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

Genel olarak tüm antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LEFOX ile tedaviye hastanın ateşinin düşmesinden veya bakteriyel eradikasyonun sağlandığına dair bulguların ortaya çıkmasından sonra en az 48-72 saat daha devam edilmelidir.

LEFOX'un aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir.

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

Endikasyon	Günlük Dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi Süresi
Akut bakteriyel sinüzit	Günde tek doz 750 mg Günde tek doz 500 mg	5 gün 10-14 gün
Toplum kökenli pnömoni	Günde tek doz 750 mg Günde tek doz 500 mg	5 gün 7-14 gün
Nozokomial pnömoni	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	Günde tek doz 750 mg	7-14 gün
Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	Günde tek doz 500 mg	7-10 gün
Kronik Bakteriyel Prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonu veya akut piyelonefrit	Günde tek doz 750 mg Günde tek doz 250 mg	5 gün 10 gün
Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu	Günde tek doz 250 mg	3 gün
Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7 gün
İnhale şarbon tedavisi (maruz kalma sonrası, > 50 kg ve > 6 ay)	Günde tek doz 500 mg	60 gün

Uygulama Şekli:

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

LEFOX; emiliminin azalmasını önlemek için demir tuzları, antiasitler ve sukralfat uygulamasından en az 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır (Bkz: Bölüm 4.5).

Ağız yolundan alınır.

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

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

Normal renal fonksiyonda 24 saatte bir önerilen doz	Kreatinin klerensi 20-49 mL/dakika	Kreatinin klerensi 10-19 mL/dakika	Hemodiyaliz veya kronik ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte
750 mg	48 saatte bir 750 mg	Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500mg	Başlangıç dozu 750 mg sonra her 48 saatte bir 500 mg
500 mg	Başlangıç dozu 500 mg ve sonra her 24 saatte bir 250 mg	Başlangıç dozu 500 mg ve sonra her 48 saatte bir 250 mg	Başlangıç dozu 500 mg ve sonra her 48 saatte bir 250 mg
250 mg	Doz ayarlaması gerekmez	48 saatte bir 250 mg	İlgili yeterli bilgi bulunmamaktadır

Karaciğer Yetmezliği:

LEFOX karaciğerde çok düşük miktarlarda metabolize olur ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Levofloksasine, kinolon grubu antibiyotiklere ya da LEFOX'un içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- LEFOX'un pediatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda, hamile kadınlarda ve emziren annelerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.
- İmmatür sıçanlarda ve köpeklerde levofloksasinin oral ve intravenöz uygulamaları osteokondrozis insidansını artırmıştır. Diğer fluorokinolonlar da yük taşıyan eklemlerde benzer erozyonlar ve değişik immatür hayvan türlerinde artropatinin diğer işaretlerini oluşturmuşlardır.
- LEFOX da dahil kinolon alan hastalarda konvülziyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakraniyal basınç artışına ve SSS stimülasyonuna (tremor, huzursuzluk, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, paranoya, depresyon, kabus görme, uykusuzluk ve nadiren de intihar düşünce ve girişimleri gibi) neden olabilirler.
- Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEFOX SSS hastalığı olduğu bilinen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.
- LEFOX ile diğer kinolonlarla olduğu gibi ciddi ve bazen fatal hipersensitivite ve/veya anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Deri döküntüsü veya hipersensitivitenin herhangi bir belirtisi ortaya çıktığında LEFOX kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.
- LEFOX da dahil 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.
- LEFOX da dahil kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilecek veya uzamış maluliyete neden olabildiği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında

riskin özellikle yaşı ve eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü LEFOX da dahil kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse LEFOX tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Genel:

- LEFOX diğer kinolonlara göre daha çözünebilir olduğu halde, idrardaki yoğunlaşmayı engellemek için hastalar yeterince hidrate edilmelidir.
- Böbrek yetmezliği durumunda LEFOX dikkatle uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi <50 mL/dak. olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir (Bkz. 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli).
- Bu sınıfa ait ilaç kullanan hastalarda direkt güneş ışınlarına maruz kalmaları durumunda ılımlıdan ciddiye kadar fototoksisite reaksiyonları gözlenmiştir. Güneş ışınlarına aşırı maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte LEFOX ile yapılan klinik çalışmalarda fototoksisite hastaların %0.1'inden daha azında gözlenmiştir. Eğer fototoksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.
- Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEFOX SSS hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Diğer risk faktörleriyle birlikte konvülsiyon eşiğini düşürebilir.
- Diğer kinolonlarla da olduğu gibi diyabetik hastalarda özellikle eşzamanlı oral hipoglisemik ajan veya insulin tedavisi alanlarda kan glukoz düzeylerinde bozulmalar semptomatik hiper- veya hipoglisemi gözlenmiştir. Eğer LEFOX tedavisi alan bir hastada hipoglisemi ortaya çıkarsa LEFOX derhal kesilmelidir.
- LEFOX 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.
- Her güçlü antimikrobiyal ilaçta olduğu gibi organ, sistem (renal, hepatik ve hematopoetik) fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Teofilin:

LEFOX ile teofilin arasında bir etkileşim bildirilmemiştir. Diğer kinolonlarla teofilin düzeylerinde artış saptandığı için LEFOX ile birlikte kullanımında teofilin düzeyleri izlenmelidir.

Varfarin:

LEFOX ile varfarin arasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Bununla birlikte LEFOX varfarin ile birlikte kullanımı sırasında protrombin zamanı ve kanama belirtileri açısından hastalar izlenmelidir.

Siklosporin:

LEFOX ve siklosporinin birlikte kullanımı esnasında siklosporin düzeyinde artış bildirilmiştir ancak birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Digoksin:

LEFOX ve digoksinin birlikte kullanımı sırasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir

Probenesid ve simetidin:

LEFOX, probenesid veya simetidin ile birlikte kullanımı esnasında LEFOX'un EAA (Eğri Altında kalan Alan) ve yarılanma ömrü sırasıyla %27-38 ve %30 daha yüksek, kreatinin klerensi de %21-35 daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı

olmasına rağmen LEFOX'un probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir.

Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

Nonsteroidal antienflamatuvar bir ilacın, LEFOX da 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 şekeri düzeyleri izlenmelidir.

QT aralığı uzamasına neden olduğu bilinen ilaçlar:

LEFOX diğer florokinolonlarda olduğu gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla (örneğin sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler) eş zamanlı olarak kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvar ya da teşhis testleri ile etkileşimler:

LEFOX *Mycobacterium tuberculosis* üremesini inhibe edebildiğinden, tüberkulozun bakteriyolojik tanısında yalancı-negatif sonuçlara neden olabilir. LEFOX da dahil olmak üzere bazı florokinolonlar, immunoserolojik yöntemlere dayalı kitler ile yapılan idrarda opiat testlerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle pozitif opiat sonuçlarının daha özgün metotlar ile doğrulanması gerekebilir.

Besinler:

Klinik olarak anlamlı etkileşim olmadığından LEFOX besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEFOX'un 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. Tedavi süresince etkin doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması önerilir.

Gebelik dönemi

LEFOX hamilelikte sadece anneye sağlaması beklenen yarar fetusta neden olabileceği olası zararlardan daha fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

LEFOX anne sütünde ölçülmemiştir. Ofloksasinle ilgili verilere dayanarak LEFOX'un da anne sütüne geçebileceği öngörülebilir. Ciddi potansiyel yan etkiler nedeniyle emziren annelerde emzirmenin mi yoksa ilacın mı kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

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

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

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:

LEFOX'un araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir. Ancak, bazı yan etkilerin hastanın konsantrasyon, refleks ve reaksiyon yeteneklerini azaltabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler (sıklık ve şiddet)

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

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

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agnulositoz

Bilinmeyen: Hemolitik anemi, pansitopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Hipoglisemi (özellikle diyabet hastalarında)

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Anksiyete, depresyon, psikotik reaksiyonlar, ajitasyon

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, kendine zarar verme ile seyreden psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uykusuzluk

Seyrek: Uyuşma, titreme, konfüzyon, konvülsiyon

Çok seyrek: Hipoastezi, görme ve duyma bozuklukları, tat ve koku bozuklukları

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmeyen: QT aralığında uzama

Vasküler bozukluklar

Seyrek: Hipotansiyon

Çok seyrek: Şok

Solunum sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Seyrek: Bronkospazm/nefes darlığı

Çok seyrek: Alerjik pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, ishal, karaciğer enzimlerinde (ALT, AST) yükselme

Yaygın olmayan: İştahsızlık, kusma, karın ağrısı, dispepsi, bilirubinde artış,

Seyrek: Kanlı ishal (nadiren psödomembranöz kolit)

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, deri döküntüsü

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Fotosensitivite

Bilinmeyen: Steven- Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, eritema multiforme

Kas iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Eklem ağrısı, kas ağrısı, tendon iltihabı

Çok seyrek: Tendon kopması, kas yorgunluğu

Bilinmeyen: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Serum kreatininde artış

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

Diğer

Yaygın: Asteni, mantar ve diğer dirençli mikroorganizmaların üremesinde artış

Çok seyrek: Ateş, anafilaksi benzeri reaksiyon

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenliliği ve etkinliği 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 dayanarak LEFOX'un akut aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif kasılmalar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukoza erozyonları gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları beklenmektedir.

Akut aşırı doz alımında gastrik lavaj gözönüne alınmalı, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir. Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz, LEFOX'un vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. LEFOX'un özel bir antidodu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC kodu: J01MA12

LEFOX'un 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.

İn vitro olarak LEFOX'un aşağıda belirtilen patojenlere etkin olduğu gösterilmiştir.

Gram pozitif aerob: *Enterococcus faecalis** (çok sayıda suşu sadece orta derecede duyarlıdır), *Staphylococcus aureus** (metisiline duyarlı suşlar)* *Staphylococcus epidermidis**(metisiline duyarlı), *Staphylococcus saprophyticus**, *Streptococcus pneumoniae* (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**, *Legionellapneumophila**, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis**, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**, *Acinetobacter baumannii*, *Acinobacter 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*

Gram pozitif anaerob: *Clostridium perfringens*

Diğer mikroorganizmalar: *Chlamydia pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**,

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

* Etkinlikleri klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulanan LEFOX gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir. Oral uygulamadan sonra serum doruk konsantrasyonlarına ortalama 1 saat içerisinde ulaşılır. LEFOX'un 500 ve 750 mg uygulamasından 48 saat sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %99'dur. LEFOX'un yiyeceklerle birlikte alınması doruk kan konsantrasyonlarını %14 oranında azaltır ve doruk kan konsantrasyonlarına ulaşma süresini de yaklaşık 1 saat geciktirir. Bununla birlikte LEFOX yiyeceklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

LEFOX 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 azı metabolitleri halinde idrarda saptanır.

Eliminasyon:

LEFOX büyük oranda değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan LEFOX'un 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:

50-600 mg doz aralığında LEFOX doğrusal bir farmakokinetik izler.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

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

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında LEFOX'un farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

LEFOX'un klerensi ve plazma eliminasyon yarı-ömrü böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 50 mL/ dak.) anlamlı olarak azalmıştır ve bu hastalarda birikimini önlemek için doz ayarlaması gerekmektedir. Hemodiyalizin ve sürekli ambulator peritoneal diyalizin LEFOX'un vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. LEFOX'un çok sınırlı metabolizasyonuna dayanarak farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinde etkilenmediği düşünülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite:

Letal doz (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 500mg/kg dozun uygulanmasının, kusma dışında bir etkisi olmamıştır.

Tekrarlanan 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.

Mutajenik toksisite

LEFOX 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 toksisite gösterilmemiştir.

Karsinojenik potansiyel:

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

Eklemler üzerinde toksisite:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil selüloz

Krospovidon

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Sepifilm LP 761 Blanc-White

- HPMC,
- Mikrokristalin selüloz,
- Stearik asit,
- Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7 film tablet içeren, PVC-PE-PVDC şeffaf/Alu 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 yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının kontrolü yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ SAN. ve TİC.Ltd. Şti.

Cinnah Cad. Yeşilyurt sok. No.3/2 Çankaya/ANKARA

Tel: (0312) 427 43 57-58

Faks: (0312) 427 43 59

e-mail: info@vemilac.com

8. RUHSAT NUMARASI: 230/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 23/03/2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :