

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLEFLOK 500 mg/ 100 ml I.V. İnfüzyon İçin Solüsyon İçeren Flakon

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

100 ml enfüzyon çözeltisi,

Levofloksasin 500 mg (512.46 mg levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 900mg

Sodyum hidroksit 30.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3.FARMASÖTİK FORM

Enfüzyon çözeltisi IV

Açık sarı-yeşil renkli berrak çözelti

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

VOLEFLOK iv, levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Toplumda edinilmiş pnömoni

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (penisilin için MİK değeri  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  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 abse, 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-pseudomonal  $\beta$ -laktam ile kombine tedavi önerilir.

- Şarbon İnhalasyonu

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

VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi yavaş intravenöz enfüzyon 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 iv uygulamadan birkaç gün sonra oral uygulamaya VOLEFLOK 250 veya 500 mg film kaplı tablet ile geçilmesi mümkün olabilmektedir. Oral ve parenteral formlar biyoeşdeğer olduğundan, her iki formda da aynı dozajın uygulanması mümkündür.

#### Pozoloji:

VOLEFLOK'un aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

#### *Böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klirensi > 50ml/dakika) olan hastalarda dozaj*

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

*\*Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.*

#### Uygulama şekli:

VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi, sadece yavaş intravenöz enfüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez yapılabilir. Enfüzyon süresi 500 mg VOLEFLOK 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, VOLEFLOK 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  $\leq 50$  ml/dakika olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre)

|  | 250 mg / 24 saat             | 500 mg / 24 saat             | 500 mg / 12 saat             | 750 mg/24 saat               |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Kreatinin klirensi</b>  | <b>ilk doz 250 mg</b>        | <b>ilk doz 500 mg</b>        | <b>ilk doz 500 mg</b>        | <b>ilk doz 750 mg</b>        |
| 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 | <i>sonra:</i> 750 mg/48 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 | <i>sonra:</i> 500 mg/48 saat |
| < 10ml / dakika<br>(hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte)* | <i>sonra:</i> 125 mg/48 saat | <i>sonra:</i> 125 mg/24 saat | <i>sonra:</i> 125 mg/24 saat | <i>sonra:</i> 500 mg/48 saat |

*\*Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulator 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:

VOLEFLOK çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir.(Bkz. bölüm 4.3)

#### Geriatrik 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 VOLEFLOK (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü 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 çalışmalarına dayanılarak– gelişmekte olan organizmanın gelişen kıkırdak dokusuna zarar verme riski tamamen göz ardı edilemez.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel uyarılar

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

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için VOLEFLOK en uygun tedavi olmayabilir.

*P. aeruginosa*'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda kombine tedaviye ihtiyaç olabilir.

Metisiline dirençli *S. aureus*:

Metisiline dirençli *S. aureus*'un, levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlara ko rezistans 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 VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

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

VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi 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, VOLEFLOK tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye (örn. oral vankomisin, teikoplanin veya metranidazol) 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 tendon rüptürü riski artar. Bu hastalara VOLEFLOK reçete edildiyse, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa VOLEFLOK 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 büllöz reaksiyonlar:*

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

#### *Hepato-biliyer bozukluklar:*

Altta yatan sepsis gibi 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 antidepressanlar, makrolidler, antipsikotikler)

İleri yaştaki hastalar ve kadınlar QTc aralığını uzatan ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle, bu hasta grubunda levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

#### *Hipoglisemi:*

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi 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 nöromüsküler 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 hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar:*

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda VOLEFLOK enfüzyon çözeltisinin 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 olursa 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 dönüşümsüz bozuklukların gelişmesini önlemek için, eğer hasta nöropati semptomları yaşarsa, levofloksasin kullanımına son verilmesi gerekir.

### *Şarbon inhalasyonu*

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

### *Enfüzyon süresi*

VOLEFLOK 500 mg iv enfüzyon çözeltisi için önerilen enfüzyon süresi en az 60 dakikadır. Bu süre boyunca hasta gözlenmelidir. VOLEFLOK iv enfüzyonu ile taşikardi ve kan basıncında geçici düşme, nadir vakalarda kan basıncının belirgin şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasin (ofloksasin'in l-izomeri) enfüzyonu sırasında kan basıncında dikkati çekecek kadar bir düşme gözlenirse, enfüzyon hemen kesilmelidir.

### *Sodyum içeriği*

Bu tıbbi ürün her 100 ml dozunda 16,13 mmol (374,9 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### *K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar*

K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda birlikte VOLEFLOK 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.

#### Opiatlar

Levofloksasin ile tedavi edilen hastalarda, idrarda opiatların tespitinde yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle, pozitif opiat neticesinin daha spesifik bir metotla doğrulanması gerekebilir.

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

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

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antiinflamatuar 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. Bu durum klinik açıdan önemli olmadığı için, doz ayarlamasına gerek yoktur.

##### 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, varfarin ile birlikte uygulanması halinde levofloksasinin farmakokinetiğinde klinikte önemi olabilecek herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Levofloksasinin gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

### Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya/doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (Bkz. bölüm 4.3 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### Laktasyon dönemi

Levofloksasinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, VOLEFLOK enfüzyon çözeltisi emzirme döneminde kullanılmamalıdır. (Bkz. bölüm 4.3 ve 5.3).

### Üreme yeteneği/Fertilite

VOLEFLOK'un insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler 5000den 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 bozuklukları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

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



### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Seyrek: Anjiyoödem

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

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

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan: Anoreksi

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

Bilinmiyor: Hipoglisemik koma (bkz. Bölüm 4.4)

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyon durumu

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyonlarla birlikte), depresyon, ajitasyon, anormal rüyalar, kabuslar

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

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

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

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

### **Göz bozuklukları**

Seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma

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

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması

Bilinmiyor: İşitme yeteneğinde bozulma

### **Kardiyak bozukluklar**

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): 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 bozukluklar**

Yaygın: Flebit

Seyrek: Hipotansiyon

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

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Bronkospazm, alerjik pnömoni

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi

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

### **Hepato-biliyer bozukluklar**

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST)

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Ağır karaciğer hasarı. Primer olarak altta yatan ciddi hastalığı bulunan hastalarda, levofloksasin ile bazen ölümcül olabilen akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4), hepatit.

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu (bkz. Bölüm 4.4), eritema multiforme, fotosensitivite reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4), lökositoklastik vaskülit. 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 (pazarlama sonrası veriler): Rabdomiyoliz, tendon rüptürü (örn. Aşil tendonu) (bkz. bölüm 4.4)

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması

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

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

Yaygın: Enfüzyon yapılan bölgede reaksiyon (ağrı, kızarıklık)

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Ateş

### **Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:**

Çok seyrek: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre VOLEFLOK enfüzyon çözeltisinin akut aşırı dozu durumunda beklenmesi gereken en önemli işaretler konfüzyon, sersemlik, bilinç bozukluğu ve konvülsif nöbetlerdir. Konfüzyon durumu, konvülziyon, 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: J01MA

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:** *Bacteroides thetaiotaomicron*. **Diğer:** *Mycobacterium avium*

\* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

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

#### **Direç**

Levofloksasine direnç, tip II topoizomeraz, DNA giraz ve topoizomeraz 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.

#### **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 Cmax: 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<br>(ortalama ±SD)     | 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 Mukoza, 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/g ve 10.9 µg/ml olup mukozadan ve epital 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 geçiş 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). Ekskresyonu esas olarak renal yoldandır (verilen dozun  $>85\%$ 'i).

500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi 175 +/- 29.2ml/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/Doğrusal olmayan durum:

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:

| Clcr [ml/dak]            | < 20 | 20 - 49 | 50 - 80 |
|--------------------------|------|---------|---------|
| Cl <sub>R</sub> [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 güvenilirlik verileri**

##### Akut toksisite:

Levofloksasinin intravenöz uygulanmasından sonra farelerde ve ratlarda elde edilen medyan letal doz (LD<sub>50</sub>) değerleri 250-400 mg/kg; köpeklerde LD<sub>50</sub> yaklaşık 200 mg/kg olup bu dozu alan 2 hayvandan biri ölmüştür.

##### Tekrarlanan doz toksisitesi:

Dozlar, 1 ayda ratlarda 20, 60, 180 mg/kg/gün ve maymunlarda 10, 25, 63 mg/kg/gün, 3 ay için köpeklerde 10, 30, 90 mg/kg/gün'dür.

Bu çalışmalardaki Yan Etki Gözlemlenmeyen Düzeyler (NOELs), 1 ve 3 aydan sonra sırasıyla 20 ve 30 mg/kg/gün olarak değerlendirilmiştir. İdrardaki kristal iki çalışmada da 20 mg/kg/gün ve üzerinde görülmüştür. Yüksek dozlarda (1 ay içinde 180 mg/kg/gün ya da 3 ay ve yukarısı için 30 mg/kg/gün) yiyecek tüketiminde ve vücut ağırlığında biraz azalma görülmüştür. 1 ay sonunda (3 ay için değil) hematolojik olarak eritrositlerde ve lökositlerde düşme, lökositlerde ve retikülositlerde artma meydana gelmiştir.

NOELs maymunlarda 63 mg/kg/gün olarak bulunmuş olup bu doz için yiyecek ve su tüketiminde azalma görülmüştür.

### Reproduktif toksisite:

Levofloksasin, ratlarda 360 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 100 mg/kg/gün'e kadar intravenöz dozlarda fertilité veya reproduktif performans bozukluğuna neden olmamıştır.

Levofloksasin, ratlarda 810 mg/kg/gün gibi yüksek oral dozlarda veya 160 mg/kg/gün gibi yüksek intravenöz dozlarda teratojenik değildir. Tavşanlarda oral 50 mg/kg/gün'e kadar veya intravenöz 25 mg/kg/gün'e kadar dozlarda teratojenite gözlemlenmemiştir.

Levofloksasinin fertilité üzerinde bir etkisi olmamıştır ve fötuslar üzerindeki tek etkisi maternal toksisiteye bağlı gecikmiş matürasyon olmuştur.

### Genotoksisite:

Levofloksasin, bakteriyel veya memeli hücrelerinde gen mutasyonlarını indüklememiş, ancak 100 mcg/ml ve üzerindeki dozlarda, metabolik aktivasyonun yokluğunda, *in vitro* Çin hamsteri akciğer hücrelerinde kromozom aberasyonlarını indüklemiştir. *In vivo* testler (mikronükleus, sister kromatid değişimi, zamansız DNA sentezi, dominant letal testler) herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir.

### Fototoksik potansiyel:

Levofloksasin, farelerde oral ve intravenöz dozlardan sonra, yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Levofloksasin, bir fotomutajenisite analizinde herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir ve bir fotokarsinogenisite analizinde tümör gelişimini azaltmıştır.

### Karsinojenik potansiyel:

Ratlarda diyetle verilmesi ile iki yıllık bir çalışmada karsinojenik potansiyele ait gösterge görülmemiştir (0, 10, 30 ve 100 mg/kg/gün).

### Eklemlere toksisite:

Diğer florokinolonlarda genellikle olduğu gibi, levofloksasin ratlarda ve köpeklerde kartilaj üzerinde etki göstermiştir (büllöz oluşum ve kaviterler). Bu bulgular genç hayvanlarda daha fazla dikkat çekmiştir.

## **6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür,  
Sodyum hidroksit  
Hidroklorik asit,  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

VOLEFLOK iv, aşağıdaki enfüzyon solüsyonları ile uyumludur:

% 0.9 sodyum klorür çözeltisi

% 5 dekstroz çözeltisi

% 2.5 dekstroz, Ringer çözeltisi içinde

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

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

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz. Ambalajından çıkarıldıktan sonra oda ışığında dayanma süresi 3 gündür.

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

Kauçuk tıpa ile kapatılmış tip 1 camdan yapılmış flip-off kapaklı 100 ml'lik cam şişelerde (beraberinde plastik askı ile birlikte )

### **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**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.,

Bağlarbaşı Gazi Cad. No: 64-66, Üsküdar/İstanbul

Tel no : 0 216 4925708 ,

Faks no : 0 216 3347888

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

210/44

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

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**