

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAVANIC 500 mg film kaplı tablet

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Levofloksasin 500 mg (512.46 levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Çentikli, soluk sarımsı beyaz ile kırmızımsı beyaz renkte, film kaplı tablet

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

TAVANIC film tablet levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut sinüzit

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu

- Kronik bronşitin akut alevlenmesi

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu

- 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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TAVANIC film kaplı tablet günde bir veya iki kez uygulanır. Dozaj enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve ayrıca etken patojenin duyarlılığına bağlıdır.

#### Pozoloji:

TAVANIC'in aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

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

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Tedavi süresi
Akut sinüzit	Günde tek doz 500 mg	10-14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Günde tek doz 250 – 500 mg	7-10 gün
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit dahil, komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg*	7-10 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**	Günde tek doz 250 mg veya tek doz veya iki kez 500 mg	7-14 gün
Kronik bakteriyel prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün

\*Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.

\*\*Sadece oral kullanım için

#### Uygulama şekli:

TAVANIC ezilmeden, yeterli miktarda sıvıyla yutulmalıdır. Dozaja uyulmak için çentik çizgisinden bölünebilir. Film kaplı tabletler yemeklerle beraber veya yemek arasında alınabilir. Emiliminde azalma olabileceğinden, TAVANIC demir tuzları, antasidler veya sukralfat uygulamasından en az iki saat önce veya sonra alınmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5)

#### Tedavinin süresi

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır (Yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, TAVANIC 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
<b>Kreatinin klirensi</b>	<b>ilk doz 250mg</b>	<b>ilk doz 500 mg</b>	<b>ilk doz 500 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
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 saat

*\*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:

TAVANIC 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 TAVANIC (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya TAVANIC film tabletin 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

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

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

#### *Konvülsiyona eğilimli hastalar*

Diğer kinolonlarla olduğu gibi TAVANIC film kaplı tablet, epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Önceden merkezi sinir sistemi lezyonu bulunan, konvülsiyona eğilimli olan hastalarda, fenbufen ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar alan ya da teofilin gibi serebral konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar almakta olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.5). Konvülsiyon tipi nöbet oluşması durumunda levofloksasin tedavisinin kesilmesi gerekir.

#### *Clostridium difficile ile ilişkili hastalık (Psödomembranöz kolit)*

TAVANIC film kaplı tablet 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, TAVANIC 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 TAVANIC reçete edildiye, yakından takip edilmeleri gerekir. Tendinit belirtileri yaşayan bütün hastaların doktorlarına haber vermesi gerekir. Eğer tendinitten şüpheleniliyorsa TAVANIC tedavisi derhal kesilmeli ve etkilenmiş tendonun hareketsiz tutulması (immobilizasyon) şeklinde uygun tedavi başlatılmalıdır.

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar:*

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda TAVANIC dozunun ayarlanması gerekir (Bkz. bölüm 4.2)

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

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon çok nadiren görülmekle birlikte, hastaların tedavi süresince 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.

#### *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:

- İleri yaş

- 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)

*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.

*Hipoglisemi*

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. bölüm 4.8)

*Periferik nöropati*

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

**Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi:**

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myastenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır

*Aşırı duyarlılık reaksiyonları*

Levofloksasinin 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.

*K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar*

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

### *Hepatobiliyer 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.

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

### Demir tuzları, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler

İki veya üç değerlikli katyon içeren demir tuzları gibi preparatlar ya da magnezyum ve alüminyum içeren antasidler ile birlikte uygulandığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından, bu ilaçlar TAVANIC film kaplı tablet uygulanmasından en az iki saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (Bkz. bölüm 4.2). Kalsiyum karbonat ile etkileşim görülmemiştir.

### Sukralfat

Sukralfat ile birlikte uygulandığında TAVANIC'in biyoyararlanımı önemli oranda azalmaktadır. İki ilaç birlikte uygulanacaksa, sukralfat'ın TAVANIC film kaplı tablet alınmasından en az iki saat sonra uygulanması önerilir (Bkz. bölüm 4.2).

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

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların, kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşğinde 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 anlamlık 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) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4, QT aralığının uzaması).

### Diğer

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

### Besinler

Gıdalarla klinik olarak anlamlı etkileşimi olmadığından, TAVANIC film kaplı tabletler besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

Levofloksasinin gebelikte kullanımı ile 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 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, TAVANIC 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 memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, TAVANIC tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır. (Bkz. bölüm 4.3 ve 5.3).

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

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

TAVANIC 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. TAVANIC 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 (ve diğer dirençli mikroorganizmaların çoğalması)

#### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni,

Çok seyrek: Agranülositoz

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Pansitopeni, hemolitik anemi

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Anafilaktik şok, İlk dozdan sonra bile bazen anafilaktik ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar meydana gelebilir.

Bilinmiyor: Hipersensitivite

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan: Anoreksi

Çok seyrek: Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan: İnsomnia, sinirlilik,

Seyrek: Psikotik bozukluk, depresyon, konfüzyon durumu ajitasyon, anksiyete

Çok seyrek: İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar, halüsinasyon

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı, uykusuzluk

Seyrek: Konvülsiyon, tremor, parestezi, ,

Çok seyrek: Duyusal ve duyu-motor periferik nöropati, tad duyusu kaybı (aguzi) dahil disgeuzi, anosmi dahil koku duyusu kaybı (parosmi)

#### **Göz bozuklukları**

Çok seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma



**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: İşitme yeteneğinde bozulma

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

**Kardiyak bozukluklar**

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (Bkz. bölüm 4.4, QT aralığı uzaması ve Bölüm 4.9)

**Vasküler bozukluklar**

Seyrek: Hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Bronkospazm, dispne

Çok seyrek: Alerjik pnömoni

**Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, karın ağrısı, dispepsi, midede gaz toplanması, kabızlık

Seyrek: Diyare -hemorajik –çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit dahil, enterokolite işaret edebilir.

**Hepato-biliyer bozukluklar**

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

Yaygın olmayan: Kanda bilirübin artışı

Çok seyrek: Hepatit

Bilinmiyor(pazarlama sonrası veriler):Sarılık ve ağır karaciğer hasarı

Primer olarak altta yatan ciddi hastalığı bulunan hastalarda levofloksasin ile akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular rapor edilmiştir.

**Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, fotosensitivite reaksiyonu

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, hiperhidroz

Bazen ilk dozu takiben bile mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (Bkz. bölüm 4.4) (Örneğin aşil tendonunda gelişebilir), artralji, miyalji

Çok seyrek: Tendon rüpturu (bkz. bölüm 4.4). Özellikle myasteni gravis'li hastalarda özel önem taşıyan bilateral, kas güçsüzlüğüne neden olabilir ve istenmeyen etkiler tedavinin 48 saat ardından meydana gelebilir.

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Rabdomiyoliz, myastenia gravisin şiddetlenmesi

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması

Çok seyrek: İnterstisyel nefrite bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni

Çok seyrek: Ateş

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremitelerdeki ağrı dahil)

### Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:

- Ekstrapiramidal semptomlar ve kas koordinasyonu ile ilgili diğer bozuklukları
- Aşırı duyarlılığa bağlı vaskulit
- Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre TAVANIC film kaplı tabletin 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 etkileripazarlama 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:** *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 agglomerans*, *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:** *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni/coli* **Anaerob:** *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteriodes vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Prevotella* spp ve *Porphyrromonas* spp

#### **Dirençli mikroorganizmalar:**

**Gram-pozitif aerob:** *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus koagulaz negatif methi-R*, *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli) **Gram-negatif aerob:** *Alcaligenes xylosoxidans* **Anaerob:** *Bacteriodes thetaiotaomicron* **Diğer:** *Mycobacterium avium*

\* Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Oral yoldan verilen levofloksasin 1 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur. Mutlak biyoyararlanımı %100'dür Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.

### Dağılım:

Levofloksasinin yaklaşık %30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.

Günde 500 mg çoklu doz levofloksasin ile göz ardı edilebilir bir birikim gözlenmiştir. Günde iki kez 500 mg uygulanmasının ardından az miktarda da olsa bir birikim bulunmaktadır.

### **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 geçişi düşüktür.

#### *Prostat dokusuna dağılım*

Günde 3 kez oral 500 mg levofloksasin uygulanmasından sonra prostat dokusundaki konsantrasyon 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/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:

Cl <sub>cr</sub> [ml/dak]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> [ml/dak]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [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**

#### Akut toksisite:

Levofloksasinin oral uygulanmasından sonra farelerde ve ratlarda elde edilen medyan letal doz (LD<sub>50</sub>) değerleri 1500-2000 mg/kg aralığındadır.

Maymunlara oral olarak 500 mg/kg uygulaması, kusma dışında etkisi küçük miktarda azalmıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi: Rat ve maymunlarda gavaj ile besleme yapılarak 1 – 6 ay boyunca çalışma yürütülmüştür. Ratlarda 1 ve 6 aylar içinde günde 50, 200, 800 mg/kg ve 20, 80, 320 mg/kg dozlar, maymunlarda günde 1 ve 6 aylar içinde günde 10,30, 100 mg/kg ve 10, 25, 62.5 mg/kg dozlar uygulanmıştır. Azaltılmış yiyecek ile birlikte özellikle 200 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda ve hemotolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki küçük miktardaki değişiklikler ratlardaki tedaviye yanıtı çok az etkilemiştir. Bu çalışmalarda Yan Etki Gözlemlenmeyen Düzeyler (NOELs), 1 ve 6 aydan sonra sırasıyla 200 ve 20 mg/kg/gün olarak değerlendirilmiştir.

Maymunlarda 100 mg/kg/gün oral uygulamanın ardından toksisite, aynı dozda diğer hayvanlarda salivasyon, diyare ve üriner pH ile birlikte minimaldir. 6 aylık çalışmalarda toksisite görülmemiştir. (NOELs), 1 ve 6 aydan sonra sırasıyla 30 ve 62.5 mg/kg/gün olarak sonuçlandırılmıştır.

6 aylık çalışmalarda NOELs maymun ve ratlarda sırasıyla 20 ve 62.5 mg/kg/gün olarak bulunmuştur.

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 fôtuslar 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 fotokarsinojenisite 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 kaviteler). Bu bulgular genç hayvanlarda daha fazla dikkat çekmiştir.

## **6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Krosprovidon  
Hipromelloz  
Mikrokristalin selüloz  
Sodyum stearil fumarat  
Titanyum dioksit (E 171)  
Talk  
Makrogol  
Sarı demir oksit (E 172)  
Kırmızı demir oksit (E 172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

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

Alüminyum foil: Metalik, 20µm kalınlığında  
PVC blister: Başlangıç kalınlığı: 250µm VC miktarı: ≤ 1 ppm

### **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**

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.  
No:193 Levent 34394- İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 339 10 00  
Faks: +90 (212) 357 03 46

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

110/09

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

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2001  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**