

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVONAT 750 mg film tablet

2.KALİTATİF KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

768.69 mg levofloksasin hemihidrat (750 mg levofloksasine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Oktadekanil hidrojen fumarat sodyum 12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Somon renkli, bikonveks, kenarları ve iki yüzü düz, oblong, film kaplı tablet

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

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

- Hastane kaynaklı (nazokomiyal) pnömoni:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *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 influenzae* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Komplikeşyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

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

- Komplikeşyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (abse, selülit, fronkül, empetigo, pyoderma, yara enfeksiyonları):

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'m etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'m etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Kronik bakteriyel prostatit:

Enterococcus faecalis, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* (metisiline duyarlı)' in etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Komplikeşyonlu idrar yolu enfeksiyonları (hafif ve orta Őiddette):

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

- Komplikeşyonsuz idrar yolu enfeksiyonları (hafif ve orta Őiddette):

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* veya *Staphylococcus saprophyticus*'un etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Akut piyelonefrit:

Escherichia coli 'nin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- *Bacillus anthracis* ile kontamine havaya maruz kalmayı takiben hastalık sıklığını ya da ilerlemesini azaltmak için inhale Őarbon tedavisinde (maruz kalma sonrasında). YetiŐkinlerde 28 günden fazla kullanım için klinik bir çalışma yapılmamıştır.

4.2.Pozoloji ve uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve sũresi:

LEVONAT, gũnde tek doz olarak ˆnerilmektedir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, Őiddetine ve olası etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır.

Genel olarak tũm antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LEVONAT ile tedaviye hastanın ateŐinin dũŐmesinden veya bakteriyel eradikasyonun sağlandığına dair bulguların ortaya çıkmasından sonra en az 48-72 saat daha devam edilmelidir.

LEVONAT 'in aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması ˆnerilir:

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

| Endikasyon | Gũnlũk dozaj (enfeksiyonun Őiddetine gˆre) | Tedavi sũresi |
|---|--|---------------|
| Akut bakteriyel sinũzit | Gũnde tek doz 750 mg | 5gũn |
| | Gũnde tek doz 500 mg | 10-14 gũn |
| Toplum kˆkenli pnˆmoni | Gũnde tek doz 750 mg | 5gũn |
| | Gũnde tek doz 500 mg | 7-14 gũn |
| Nozokomial pnˆmoni | Gũnde tek doz 750 mg | 7-14 gũn |
| Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları | Gũnde tek doz 750 mg | 7-14 gũn |
| Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonu | Gũnde tek doz 500 mg | 7-10 gũn |
| Kronik bakteriyel prostatit | Gũnde tek doz 500 mg | 28gũn |
| Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonu veya akut piyelonefrit | Gũnde tek doz 750 mg | 5gũn |
| | Gũnde tek doz 250 mg | 10 gũn |
| Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu | Gũnde tek doz 250 mg | 3 gũn |
| Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi | Gũnde tek doz 500 mg | 7gũn |
| İnhale Őarbon tedavisi (maruz kalma sonrası, > 50 kg ve > 6 ay) | Gũnde tek doz 500 mg | 60 gũn |

Uygulama şekli:

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

LEVONAT; emiliminin azalmasını önlemek için demir tuzları, anti-asitler 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 (kreatinin klerensi < 50 mL/dakika) olan hastalarda dozaj

| Normal Renal Fonksiyonda 24 saatte bir önerilen doz | Kreatinin klerensi 20-49 mL/dakika | Kreatinin klerensi 10-19 mL/dakika | Hemodiyaliz veya Kronik Ambulatuvar Peritoneal Diyaliz ile birlikte |
|---|---|---|---|
| 750 mg | 48 saatte bir 750 mg | Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg | Başlangıç dozu 750 mg, sonra her 48 saatte bir 500 mg |
| 500 mg | Başlangıç dozu 500 mg 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:

LEVONAT 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 LEVONAT'ın içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- LEVONAT'ın pediyatrik 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 arttırmıştır. Diğer fluorokinolonlar da yük taşıyan eklemlerde

benzer erozyonlar ve değişik immatür hayvan türlerinde artropatinin diğer işaretlerini oluşturmuşlardır.

- LEVONAT de dahil kinolon alan hastalarda konvülziyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakaniyal 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 LEVONAT SSS hastalığı olduğu bilinen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.
- LEVONAT ile diğer kinolonlarla olduğu gibi ciddi ve bazen fatal hipersensitivite ve/veya anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Deri döküntüsü veya hipersensitivitenin herhangi bir belirtisi ortaya çıktığında LEVONAT kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.
- LEVONAT de dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz enterokolit bildirilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla yapılan tedavi normal kolon florasını değiştirmekte, *clostridia'nın* aşırı çoğalmasına neden olmaktadır. Yapılan alışmalar, *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'*yt etkili bir antibakteriyel ajan verilmesi gerekebilir.
- LEVONAT de dahil kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilecek veya uzamış malüliyete neden olabileği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında riskin özellikle yaşlı ve eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü LEVONAT de dahil kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse LEVONAT tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Genel:

- LEVONAT diğer kinolonlara göre daha çözünebilir olduğu halde, idrardaki yoğunlaşmayı engellemek için hastalar yeterince hidrate edilmelidir.
- Böbrek yetmezliği durumunda LEVONAT 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 işınlarına maruz kalmaları durumunda ılımlıdan ciddiye kadar fototoksisite reaksiyonları gözlenmiştir. Güneş işınlarına aşırı maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte LEVONAT ile yapılan klinik çalışmalarda fototoksisite hastaların %0.1'inden daha azında gözlenmiştir. Eğer fototoksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.
- Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEVONAT SSS hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Diğer risk faktörleriyle birlikte konvülziyon eşiğini düşürebilir.
- Diğer kinolonlarla da olduğu gibi diyabetik hastalarda özellikle eşzamanlı oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi alanlarda kan glukoz düzeylerinde bozulmalar semptomatik hiper- veya hipoglisemi gözlenmiştir. Eğer LEVONAT tedavisi alan bir hastada hipoglisemi ortaya çıkarsa LEVONAT derhal kesilmelidir.
- LEVONAT 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.
- Oktadekanil hidrojen fumarat sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

• **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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 LEVONAT birlikte alındığında, LEVONAT'ın emilimi belirgin şekilde azaldığından, bu ilaçlar LEVONAT uygulanmasından en az iki saat önce veya iki saat sonra uygulanmalıdır.

Teofilin:

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

Varfarin:

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

Siklosporin:

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

Digoksin:

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

Probenesid ve simetidin:

LEVONAT, probenesid veya simetidin ile birlikte kullanımı esnasında LEVONAT'ın 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 LEVONAT'ın probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

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

Antidiyabetik ilaçlar:

Kinolonlar ve antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı esnasında hiperglisemi ve hipoglisemi bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımlarında kan şekeri düzeyleri izlenmelidir.

QT aralığı uzamasına neden olduğu bilinen ilaçlar:

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

Laboratuvar ya da teşhis testleri ile etkileşimler:

LEVONAT *Mycobacterium tuberculosis*'ın üremesini inhibe edebildiğinden, tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı-negatif sonuçlara neden olabilir. LEVONAT de 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 LEVONAT 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

Gebelikkategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEVONAT'ın 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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

LEVONAT'ın 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.

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

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8.İstenmeyen etkiler

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ile $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni
Seyrek: Nötropeni, trombositopeni
Çok seyrek: Agranulositoz
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 pnomoni

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: Kızarıklık
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, anafaksi benzeri reaksiyon

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Çeşitli türlere ait juvenil dönemdeki hayvanlarda levofloksasin dahil kinolonlar artropati ve osteokondrosise neden olmuştur.

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına dayanarak LEVONAT'ın akut aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif kasılmalar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukoza erezyonları gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları 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, LEVONAT'ın vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. LEVONAT'ın özel bir antidotu yoktur.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC kodu: J01MA12

LEVONAT'ın 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 LEVONAT'ın aşağıda belirtilen patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Gram-pozitif aerob: *Enterococcus faecalis**(çok sayıda suşu sadece orta derecede duyarlıdır), *Staphylococcus aureus** (metisiline duyarlı suşlar)*, *Staphylococcus epidermidis** (metisiline duyarlı), *Staphylococcus saprophyticus**, *Streptococcus pneumoniae* (çok ilaca dirençli suşlar dahil [MDRSP#])* , *Streptococcus pyogenes**, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (Grup C/F), *Streptococcus* (Grup G), *Streptococcus agalactiae* , *Streptococcus milleri*, Viridans grup *streptococci*

#MDRSP (çok ilaca dirençli *Streptococcus pneumoniae*) izolatları, penisilin (MİK 2µg/ml), 2. kuşak sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim sülfametoksazolden 2 veya dahafazla antibiyotiğe dirençli olan suşları kapsamaktadır.

Gram-negatif aerob: *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *H. parainfluenzae**, *Klebsiella pneumoniae**, *Legionella pneumophila**, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis**, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *itrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*

Gram-pozitif anaerob: *Clostridium perfringens*

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

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

* Etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

LEVONAT çok az oranda metabolize olur ve esas olarak idrarda değişmemiş halde bulunur. Oral uygulamayı takiben yaklaşık olarak uygulanan dozun %87'si 48 saat içinde idrarda değişmemiş ilaç olarak saptanır. Uygulanan dozun %5'den daha azı metabolitleri halinde idrarda saptanır.

Eliminasyon:

LEVONAT büyük oranda değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan LEVONAT'ın 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 LEVONAT doğrusal bir farmakokinetik izler.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

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

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında LEVONAT'ın farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır. LEVONAT'ın çok sınırlı metabolizmasına dayanarak farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinde etkilenmediği düşünülmektedir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Letal doz 50 (LD50) değerleri fare ve sıçanlarda 1500 - 2000 mg/kg olarak saptanmıştır. Tedaviye reaksiyon olarak lokomotor aktivitede azalma, salivasyonda artma, pitosis ve solunum depresyonu gözlenmiştir. Daha yüksek dozlarda tremor ve konvülsiyonları takiben ölüm meydana gelmiştir. Maymunlara oral yoldan 500mg/kg dozunun uygulanmasının, kusma dışında bir etkisi olmamıştır.

Tekrarlayan dozlarda toksisite:

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

Mutajenik toksisite:

LEVONAT 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. İn 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 üzerine toksisite:

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

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz (Avisel pH 102)

Krospovidon

Hidroksipropil metilselüloz (Hypromellose)

Oktadekanil hidrojen fumarat sodyum

Opadry Pembe (Titanyum dioksit, Kırmızı demiroksit, Sarı demiroksit)

6.2.Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3.Raf ömrü

24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

LEVONAT 750 Mg Film Tablet, PVC/ Alu blister ambalajlarda 5 ve 7 tablet içerir.

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

Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş.

Acıbadem Köftüncü Sokak No:1 34718 Kadıköy / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

226/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ