

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVONİDİN® 750 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levofloksasin hemihidrat 768.45 mg  
(750 mg levofloksasine eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 20.40 mg

Yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Sarı renkli, oblong, bir yüzü çentikli film tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVONİDİN duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Hastane kaynaklı (nozokomiyal) pnömoni:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, veya *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu hastane kaynaklı pnömoni;

- Toplum kökenli pnömoni:

*Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı), *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç-dirençli kökenler hariç), *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.

- Komplike edilmiş deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

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

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

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

- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi:

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

- Kronik bakteriyel prostatit:

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

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

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

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

*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 şarbon tedavisinde (maruz kalma sonrasında). Yetişkinlerde 28 günden fazla kullanım için klinik bir çalışma yapılmamıştır.

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tedavinin süresi hastalığın gidişine bağlı olarak değişir. Genel olarak tüm antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LEVONİDİN tedavisi de hastanın ateşinin düşmesinden ya da bakteriyel eradikasyonun sağlanmasından sonra en az 48 ile 72 saat daha sürdürülmelidir.

LEVONİDİN için aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Böbrek fonksiyonu normal (kreatinin klerensi  $\geq 50$  ml/dakika) olan hastalarda dozaj

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

### **Uygulama şekli:**

LEVONİDİN çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Tabletler, dozun ayarlanması için çentiklerden bölünebilir. Tabletler yemek sırasında veya yemek aralarında alınabilir.

LEVONİDİN emiliminin azalmasını önlemek için, demir tuzları, antasidler ve sukralfat uygulanmadan 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.5 ‘Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri’).

Ağız yolundan alınır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği**

Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 50ml/dakika) olan hastalarda dozaj

<b>Normal Renal Fonksiyonda 24 saatte bir önerilen doz</b>	<b>Kreatinin klerensi 20-49 mL/dakika</b>	<b>Kreatinin klerensi 10-19 mL/dakika</b>	<b>Hemodiyaliz veya Kronik Ambulatuvar Peritoneal Diyaliz ile birlikte</b>
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:**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

LEVONİDİN, pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3 Kontrendikasyonlar**

LEVONİDİN bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya kinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

LEVONİDİN'in pediyatrik hastalarda ve 18 yaşın altındaki çocuklarda, hamile kadınlarda ve emziren annelerde güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

İmmatür sıçanlarda ve köpeklerde levofloksasinin oral ve intravenöz uygulamaları osteokondrozis insidansını arttırmıştır. Diğer florokinolonlar da yük taşıyan eklemlerde benzer erozyonlar ve değişik immatür hayvan türlerinde artropatinin diğer işaretlerini oluşturmuşlardır.

LEVONİDİN de dahil kinolon alan hastalarda konvülziyonlar ve toksik psikoz bildirilmiştir. Kinolonlar intrakraniyal basınç artışına ve SSS stimülasyonuna (tremor, huzursuzluk, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon, paranoya, depresyon, kabus görme, uykusuzluk ve nadiren de intihar düşüncesi ve girişimleri gibi) neden olabilirler.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEVONİDİN de SSS hastalığı olduğu bilinen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

LEVONİDİN ile diğer kinolonlarla olduğu gibi ciddi ve bazen fatal hipersensitivite ve/veya anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Deri döküntüsü veya hipersensitivitenin herhangi bir belirtisi ortaya çıktığında LEVONİDİN kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.

LEVONİDİN 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 çalışmalar, *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin primer nedeni olduğunu göstermiştir. Hafif vakalarda ilacın kesilmesi yeterli olurken orta derecede ve ciddi vakalarda sıvı, elektrolit, protein desteği ve *Clostridium difficile*'ye etkili bir antibakteriyel ajan verilmesi gerekebilir.

LEVONİDİN de dahil kinolon tedavisi alan hastalarda cerrahi tedaviyi gerektirebilecek veya uzamış malüliyete neden olabileceği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izleme çalışmalarında riskin özellikle yaşlı ve eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Tendon rüptürü LEVONİDİN de dahil kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse LEVONİDİN tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

#### Genel:

LEVONİDİN diğer kinolonlara göre daha çözünebilir olduğu halde idrardaki yoğunlaşmayı engellemek için hastalar yeterince hidrate edilmelidir.

Böbrek yetmezliği durumunda LEVONİDİN dikkatle uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi <50 mL/dak. olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

Bu sınıfa ait ilaç kullanan hastalarda direkt güneş ışınlarına maruz kalmaları durumunda ılımlıdan ciddiye kadar fototoksisite reaksiyonları gözlenmiştir. Güneş ışınlarına aşırı maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte levofloksasin ile yapılan klinik çalışmalarda fototoksisite hastaların %0.1'inden daha azında gözlenmiştir. Eğer fototoksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi LEVONİDİN SSS hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Diğer risk faktörleriyle birlikte konvülziyon eşliğini düşürebilir.

Diğer kinolonlarla da olduğu gibi diyabetik hastalarda özellikle eşzamanlı oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi alanlarda kan glikoz düzeylerinde bozulmalar-sembtomatik hiper veya hipoglisemi gözlenmiştir. Eğer LEVONİDİN tedavisi alan bir hastada hipoglisemi ortaya çıkarsa LEVONİDİN derhal kesilmelidir.

LEVONİDİN uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Her güçlü antimikrobiyal ilaçta olduğu gibi organ sistem (renal, hepatik ve hematopoetik) fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi önerilmektedir.

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

*Demir tuzları, çinko içeren multivitaminler, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler ve sukralfat:* Demir tuzları, çinko içeren multivitaminler, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler ve sukralfat ile LEVONİDİN birlikte alındığında, LEVONİDİN'in emilimi belirgin şekilde azaldığından bu ilaçlar, LEVONİDİN uygulanmasından en az 2 saat önce veya sonra uygulanmalıdır.

*Teofillin:* LEVONİDİN ile teofilin arasında bir etkileşim bildirilmemiştir. Diğer kinolonlarla teofilin düzeylerinde artış saptandığı için LEVONİDİN ile birlikte kullanımında teofilin düzeyleri izlenmelidir.

*Varfarin:* LEVONİDİN ile varfarin arasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Bununla birlikte LEVONİDİN ile varfarinin birlikte kullanımı esnasında protrombin zamanı ve kanama belirtileri açısından hastalar izlenmelidir.

*Siklosporin:* LEVONİDİN ile siklosporinin birlikte kullanımı esnasında siklosporin düzeyinde artış bildirilmiştir ancak birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

*Digoksin:* LEVONİDİN ve digoksinin birlikte kullanımı esnasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

*Probenesid ve simetidin:* LEVONİDİN, probenesid ve simetidin'in birlikte kullanımı esnasında levofloksasinin 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 LEVONİDİN'in probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir.

*Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar:* Non-steroidal anti-enflamatuvar bir ilacın, LEVONİDİN de dahil kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşiğinde düşme riski artabilir.

*Antidiyabetik İlaçlar:* Kinolonlar ve antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı esnasında hiperglisemi ve hipoglisemi bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımlarında kan şekere düzeyleri izlenmelidir.

*QT aralığı uzamasına neden olduğu bilinen ilaçlar:* LEVONİDİN 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:* LEVONİDİN *Mycobacterium tuberculosis*'in üremesini inhibe edebildiğinden, tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı-negatif sonuçlara neden olabilir. LEVONİDİN 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 metodlar ile doğrulanması gerekebilir.

*Besinler:* Klinik olarak anlamlı etkileşim olmadığından LEVONİDİN besin alımından bağımsız olarak kullanılabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C' dir.

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

LEVONİDİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz.bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Tedavi süresince etkin doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması önerilir.

### **Gebelik dönemi**

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

### **Laktasyon dönemi**

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

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

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

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

Levofloksasinin 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**

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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

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

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Trombositopeni, nötropeni.

Çok seyrek: Agranulositoz

Bilinmeyen: Pansitopeni, hemolitik anemi

#### **Metabolizma bozuklukları**

Çok seyrek: Hipoglisemi (özellikle diyabet hastalarında)

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

Seyrek: Anksiyete, depresyon, psikotik reaksiyonlar, ajitasyon

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

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

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

Seyrek: Uyuşma, titreme, konfüzyon, konvülziyon

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



### **Kardiyak bozukluklar**

Seyrek: Taşikardi

Bilinmeyen: QT aralığında uzama

### **Vasküler bozukluklar**

Seyrek: Hipotansiyon

Çok seyrek: Şok

### **Solunum sistemi, Göğüs Hastalıkları ve mediastinal bozukluklar**

Seyrek: Bronkospazm, nefes darlığı

Çok seyrek: Alerjik pnömoni

### **Gastrointestinal bozukluklar**

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

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

Seyrek: Kanlı ishal (nadiren psödomembranöz kolit)

Çok seyrek: Hepatit

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, deri döküntüsü

Seyrek: Kızarıklık

Çok seyrek: Fotosensitivite

Bilinmeyen: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, 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 üriner sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan: Serum kreatininde artış

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

### **Diğer**

Yaygın: Asteni, mantar ve diğer dirençli mikroorganizmaların üremesinde artış

Çok seyrek: Ateş, anafilaksi benzeri reaksiyon

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon**

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenliliği ve 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 LEVONİDİN'in akut aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif kasılmalar gibi santral sinir sistemi belirtileri ile bulantı ve mukozal erozyonlar gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları beklenmelidir.

Akut aşırı doz durumunda gastrik lavaj gözönüne alınmalı, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir. Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz, LEVONİDİN'in vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur.

LEVONİDİN'in özel bir antidotu yoktur.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller

ATC kodu: J01MA12

LEVONİDİN'in 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 gözönünde bulundurulmalıdır.

*In vitro* olarak levofloksasinin aşağıda belirtilen patojenlere etkin olduğu gösterilmiştir.

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

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

Gram-negatif aerob: *Enterobacter cloacae*\*, *Escherichia coli*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *H. Parainfluenzae*\*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *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*\*

LEVONİDİN'in *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 LEVONİDİN gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir. Oral uygulamadan sonra serum doruk konsantrasyonlarına ortalama 1 saat içinde ulaşılır. LEVONİDİN'in 500 veya 750 uygulanmasından 48 saat sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %99'dur. 50-600 mg doz aralığında LEVONİDİN doğrusal bir farmakokinetik izler. LEVONİDİN'in yiyeceklerle birlikte alınması doruk kan konsantrasyonlarını %14 oranında azaltır ve doruk kan konsantrasyonlarına ulaşma süresini de yaklaşık 1 saat geciktirir. Bununla birlikte LEVONİDİN yemeklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

LEVONİDİN 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:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

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

#### Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

#### Cinsiyet:

Kadın ve erkek hastalar arasında levofloksasinin farmakokinetiği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

#### Böbrek yetmezliği:

LEVONİDİN'in klerensi ve plazma eliminasyon yarı-ömrü, böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <500 mL/dak.) anlamlı olarak azalmıştır ve bu hastalarda birikimi önlemek için doz ayarlanması gerekmektedir. Hemodiyalizin ve sürekli ambulator peritoneal diyalizin LEVONİDİN'in vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış çalışma bulunmamaktadır. LEVONİDİN'in çok sınırlı metabolizasyonuna dayanarak farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinde etkilenmediği düşünülmektedir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### Akut toksisite

Letal doz 50 (LD<sub>50</sub>) 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 yolla 500 mg/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

LEVONİDİN 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 µl/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda gösterilmiştir. In vitro testlerde mutajenik toksisite gösterilmemiştir.

#### Karsinojenik potansiyel

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

#### Eklemler üzerine toksisite

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi, LEVONİDİN'in 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

PVP K30

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

HPMC

PEG 4000

Titanyum dioksit (E 171)

Talk

Sarı demir oksit (E 172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Preparatın yapılan preformülasyon, formülasyon ve stabilite incelemelerinde aktif madde-yardımcı maddeler-iç ambalaj materyalleri üçgeninde herhangi bir ters etkileşim gözlenmemiştir.

İlacın oral kullanım sonrası meydana gelebilecek tıbbi geçimsizlikleri ile ilgili olarak 'İlaç Etkileşimleri' bölümünde detaylı bilgi verilmektedir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Kutuda, bir adet kullanma talimatı ve 750 mg levofloksasin içeren 5 veya 7 film tabletlik, PVC/TE/PVDC alüminyum folyo blisterden oluşan ambalajlardadır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur. Gerekli olduğu takdirde 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**

Adı : Yeni Recordati İlaç ve Hammaddeleri San. ve Tic. A.Ş.  
Adresi : Doğan Araslı Cad. No: 219 34510  
Esenyurt / İSTANBUL  
Tel : 0212 620 28 50  
Fax : 0212 596 20 65

## **8. RUHSAT NUMARASI**

226/34

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

İlk ruhsat tarihi: 06.10.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB' ün YENİLENME TARİHİ**