

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİSAN 500 mg/ 100 mL i.v. infüzyon çözeltisi içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

100 mL infüzyon çözeltisinde:

Levofloksasin 500 mg (5 mg/ml)

(500.0 mg levofloksasine

eşdeğer 512.46 mg levofloksasin hemihidrat içerir)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İ.V. infüzyon için çözelti

Açık sarı renkli, şeffaf homojen çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PİSAN (Levofloksasin) I.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde, erişkinlerde kullanılmak üzere endikedir:

- **Akut sinüzit:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu enfeksiyonlar
- **Kronik bronşitin akut alevlenmesi:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu enfeksiyonlar
- **Nozokomiyal pnömoni :** Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlar
- **Toplumdan edinilmiş pnömoni:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı suşlar dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophilla* veya *Mycoplasma pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlar
- **Piyelonefrit dahil, komplike 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 enfeksiyonlar
- **Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları:** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* veya *Staphylococcus saprophyticus*'un neden olduğu enfeksiyonlar

- **Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:** Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis*'in neden olduğu enfeksiyonlar
- **Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:** *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu abseler, selülit, deride meydana gelen çıbanlar, impetigo, piyoderma ve yara enfeksiyonları
- **Kronik bakteriyel prostatit:** *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* veya *Staphylococcus epidermidis*'in neden olduğu enfeksiyonlar

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pisan I.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon yavaş intravenöz infüzyon (en az 60 dakika) şeklinde günde tek doz veya iki kez uygulanabilir. Dozaj enfeksiyonun tipine, şiddetine ve etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır. Hastanın durumuna bağlı olarak, başlangıçtaki I.V. uygulamadan birkaç gün sonra oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir. Oral ve parenteral formlar biyoeşdeğer olduğundan, her iki formda da aynı dozajın uygulanması mümkündür.

Tedavi süresi: Tedavi süresi hastalığın gidişine bağlı olarak değişir.

Aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

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

Enfeksiyon	Günlük Doz	Tedavi Süresi
Akut sinüzit	günde tek doz 500mg	10-14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	günde tek doz 250-500mg	7-10 gün
Toplumdan edinilmiş pnömoni	günde tek doz veya 2 kez 500mg	7-14 gün
Nozokomiyal pnömoni	günde tek doz 750mg	7-14 gün
Piyelonefrit dahil, komplike üriner sistem enfeksiyonları	günde tek doz 250 mg <sup>1</sup>	7-10 gün
Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları	günde tek doz 250 mg	3 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	günde tek doz 250 mg veya tek doz veya iki kez 500mg	7-14 gün
Kronik bakteriyel prostatit	günde tek doz 500mg	28 gün

<sup>1</sup> Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.

##### Uygulama şekli:

Pisan I.V. sadece yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez, maksimum 14 gün süreyle yapılabilir. Infüzyon süresi 500 mg infüzyon çözeltisi için en az 60 dakika olmalıdır (Bknz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hastanın durumuna bağlı olarak genellikle birkaç gün içinde aynı dozajla oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Pisan I.V. bakteriyel kontaminasyonu önlemek için kauçuk tıpa delindikten sonra hemen (en geç 4 saat içinde) kullanılmalıdır. Infüzyon süresince flakonun ışıktan korunmasına gerek yoktur. Bir defalık kullanım içindir. Kullanılmayan kısmı atınız.

Uyumlu olduğu infüzyon çözeltileri:

% 0.9 sodyum klorür çözeltisi

% 5 dekstroz çözeltisi

% 2.5 dekstroz, Ringer çözeltisi içinde

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

Karıştırılmaması gereken çözeltiler: Heparin veya alkali çözeltiler (sodyum hidrojen karbonat gibi)

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği :

Kreatinin klerensi  $\leq 50$  mL/dakika olan hastalarda dozaj;

	250 mg/24 saat	500 mg/24 saat	500 mg/12 saat
Kreatinin klerensi	ilk doz 250 mg	ilk doz 500 mg	ilk doz 500 mg
50-20 ml/dakika	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 250 mg/24 saat	sonra: 250 mg/12 saat
19-10 ml/dakika	sonra: 125 mg/48 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/12 saat
<10 ml/dakika (hemodiyaliz ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz ile birlikte) <sup>1</sup>	sonra: 125 mg/48 saat	sonra: 125 mg/24 saat	sonra: 125 mg/24 saat

<sup>1</sup>Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulator peritoneal diyalizde ek bir doza gerek yoktur.

#### Karaciğer yetmezliği:

Levofloksasin karaciğerde çok düşük miktarlarda metabolize olduğu ve esas olarak böbrekler yoluyla atıldığı için karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir.

#### Geriyatrik popülasyon:

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

### 4.3 Kontrendikasyonlar

PİSAN (Levofloksasin) aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Levofloksasin, florokinolon grubu diğer antibakteriyel ajanlara veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Epilepsisi olan hastalarda
- Florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olanlarda
- 18 yaşın altındaki çocuklarda
- Gebelik dönemindekilerde
- Süt verme dönemindekilerde

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Levofloksasin şiddetli pnömokokal pnömonide en uygun tedaviyi sağlamayabilir.

*P. aeruginosa*'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda başka antibiyotikler ile kombine kullanılması gerekmektedir.

İnfüzyon süresi: Pisan I.V. infüzyon çözeltisinin en az 60 dakika olarak önerilen infüzyon süresince hasta gözlenmelidir. Ofloksasin için bilindiği üzere, infüzyon esnasında taşikardi (kalp çarpıntısı) ve kan basıncında geçici bir düşme ortaya çıkabilir. Nadir durumlarda kan basıncının belirgin bir şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasinin (Ofloksasinin l-izomeri) infüzyonu esnasında kan basıncında dikkat çekici bir düşme gözlenirse, infüzyon hemen kesilmelidir.

##### Tendinit

Florokinolon grubuna ait olan levofloksasin kullanılarak yapılan tedavi sırasında nadiren tendinit vakaları gözlenmiştir. Tendinitten şüphelenilen hastalarda levofloksasin tedavisi kesilerek tendinit için uygun tedaviye (etkilenen tendonu hareketsiz hale getirmek) başlanmalıdır.

##### *Clostridium difficile*'ye bağlı hastalıklar

Levofloksasin ile tedavi sırasında veya tedavinin sonunda ciddi, şiddetli ve/veya kanlı diyare görülürse, *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolitten şüphelenilmelidir. Bu durumda levofloksasin alımı kesilmeli ve zaman kaybetmeden uygun destekleyici ve/veya spesifik tedaviye başlanmalıdır.

##### Konvülsiyonu olan hastalarda

Levofloksasin, epilepsi geçmişi ve konvülsiyon eğilimi olan, yani santral sinir sistemi lezyonu olduğu tespit edilen hastalara fenbufen veya benzeri yapıları steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçla birlikte veya teofilin gibi beyin konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinen bir ilaç ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

##### Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi eksikliği olan hastalarda

Bu hastalarda kinolon grubu antibakteriyeller ile hemolitik reaksiyonlar bildirildiğinden levofloksasin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

##### Böbrek yetmezliğinde

Levofloksasin infüzyon çözeltisinin dozajı böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.

##### Fotosensitizasyonun önlenmesi

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon çok nadiren gözlenmekle birlikte, kullanan hastaların, tedavi süresince solaryum gibi yapay ultraviyole veya şiddetli güneş ışığına maruz kalmamaları tavsiye edilmektedir.

##### K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda

Levofloksasin ve K vitamini antagonistlerinin beraber kullanıldığı hastalarda koagülasyon testlerinin ve kanamanın artışı sebebi ile hastanın koagülasyon testleri izlenmelidir.

##### Kan glukoz düzeyi

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, levofloksasin kullanan, genellikle oral hipoglisemik ajan (örneğin, gliburid/glibenklamid) veya insülin ile birlikte tedavi gören hastalarda, semptomatik hiper veya hipoglisemi olmak üzere kan glukoz düzeyi bozuklukları bildirilmiştir. Bu hastalarda kan glukoz düzeyi takip edilmelidir.

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.

PİSAN, litresinde 154 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Demir tuzları, magnezyum veya alüminyum içeren antasidler: Levofloksasin tabletler demir tuzları, magnezyum ve alüminyum içeren antasidler ile birlikte kullanıldığında, levofloksasinin emilimi belirgin bir şekilde azaldığından bu ilaçlar levofloksasin uygulamasından 2 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır.

Levofloksasin'in kalsiyum karbonat ile etkileşimi görülmemiştir.

Sukralfat: İki etkin madde birlikte kullanıldığında levofloksasin tabletlerin biyoyararlanımı belirgin derecede azaldığı için, sukralfatın levofloksasin uygulamasından en az 2 saat sonra kullanılması önerilmektedir.

Teofilin, Fenbufen veya Benzeri Diğer Steroid Olmayan Antiinflatuvar İlaçlar: Levofloksasin ile teofilinin etkileşimini belirten bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar, teofilin veya steroid olmayan antiinflatuvar ilaçların, kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşğinde belirgin bir düşme görülebilir.

Probenesid ve Simetidin: Levofloksasin, probenesid ve simetidin gibi tübüler sekresyonu etkileyen ilaçlarla birlikte uygulandığında, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Siklosporin: Siklosporin ve levofloksasin birlikte uygulandığında, siklosporinin yarılanma ömrü %33 oranında artmaktadır.

K vitamini antagonistleri: Levofloksasin ve K vitamini antagonistleri ile birlikte tedavi edilen hastalarda koagülasyon testleri ve/veya kanamada artış görüldüğü bildirilmiştir.

Yemek: Levofloksasin yavaş infüzyon ile damar içine uygulandığından yiyecek ve içecek ile etkileşimi yoktur.

Diğer bilgiler: Varfarin, ranitidin, glibenklamid, digoksin ve kalsiyum karbonat ile birlikte uygulanması halinde levofloksasinin farmakokinetiğinde klinik olarak önemli bir değişiklik olmamaktadır.

Sınıf IA ve Sınıf III antiaritmik ilaçlarla, trisiklik antidepresanlar, eritromisin ve sisaprid ile birlikte kullanıldıklarında aritmi oluşabilir.

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

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışmalarıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda levofloksasinin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PİSAN hasta için beklenen yararlar risklerden daha fazla olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Levofloksasinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, hasta için beklenen yararlar bebeğe gelebilecek risklerden daha fazla olmadıkça levofloksasin laktasyonda kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

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

Levofloksasin ile tedavi sırasında görülen bazı yan etkiler hastaların konsantrasyon, refleks ve reaksiyon yeteneklerini azaltabileceğinden, bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu, motorlu taşıt veya iş makinesi kullanımı gibi durumlarda risk oluşturabilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Levofloksasin ile yapılan klinik çalışmalarda görülen yan etkiler sistem organ sınıflarına ve sıklık gruplarına göre aşağıda verilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

##### **Enfeksiyonlar**

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonu

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

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz

Bilinmiyor: Pansitopeni, Hemolitik anemi

##### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Anafilaktik şok (anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra bile meydana gelebilir).

Bilinmiyor: Hipersensitivite

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

Yaygın olmayan: Anoreksi

Çok seyrek: Hipoglisemi, özellikle diyabet hastalarında

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, sinirlilik

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

Çok seyrek: İntihar düşüncesini de içeren kendine zarar verme davranışları ile birlikte görülen psikotik reaksiyonlar, halüsinasyon

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı, uyuklama

Seyrek: konvülsiyon, tremor, parestezi

Çok seyrek: Duyumsal ve sensorimotor periferik nöropati, tat duyusunda bozukluk, koku alma bozukluğu

### **Göz bozuklukları**

Çok seyrek: Görme bozukluğu

### **Kulak ve labirent bozuklukları**

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: Duyma zayıflığı

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

### **Kalp bozuklukları**

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: Elektrokardiyogram QT uzaması

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Flebit

Seyrek: Hipotansiyon

### **Solunum sistemi bozuklukları**

Seyrek: Bronkospazm, dispne

Çok seyrek: Alerjik pnömoni

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Diyare, bulantı

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

Seyrek: Çok nadir görülen vakalarda, psödomembranöz kolit dahil enterokolit belirtisi olabilecek kanamalı diyare

### **Karaciğer-safra bozuklukları**

Yaygın: Hepatik enzimlerde artış (ALT/AST, alkalik fosfataz, GGT)

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı

Çok seyrek: Hepatit

Bilinmiyor: Özellikle altta yatan başka bir hastalığı olan, levofloksasin kullanan hastalarda akut karaciğer yetmezliği dahil, sarılık ve şiddetli karaciğer hasarı bildirilmiştir.

### **Deri ve subkutan doku bozuklukları**

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyörotik ödem, fotosensitivite reaksiyonu

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritem multiforme, aşırı terleme

Mukokutan reaksiyonlar bazen ilk dozdan sonra bile meydana gelebilir

### **Kas-İskelet ve bağlayıcı doku bozuklukları**

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu, artralji, miyalji

Çok seyrek: Tendon yırtılması

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

### **Böbrek ve üriner bozukluklar**

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

### **Genel bozukluklar**

Yaygın: İnfüzyon yeri reaksiyonu

Yaygın olmayan: Asteni

Çok seyrek: Yüksek ateş

Bilinmiyor: Ağrı (Sırt, göğüs ve ekstremitelerdeki ağrılar dahil)

### **Florokinolon uygulaması ile ilgili diğer istenmeyen etkiler**

Ekstra piramidal belirtiler ve diğer kas koordinasyon bozuklukları

Hipersensitivite vaskuliti

Porfirili hastalarda porfiri atakları

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İlacın aşırı doz belirtisi olarak konfüzyon, baş dönmesi, şuur kaybı ve konvülsif nöbetler gibi santral sinir sistemi belirtileri ile mukoza erezyonları ve bulantı gibi gastrointestinal sistem reaksiyonları görülmektedir.

Aşırı doz durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antiasitler kullanılabilir.

Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz yardımıyla levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılması etkili bir yol değildir.

Spesifik bir antidotu yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller - Fluorokinolonlar

ATC Kodu: J01MA12

Levofloksasin, fluorokinolon grubuna ait, oral ve parenteral uygulanabilen geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır.

Levofloksasin, bakterilerin deoksiribonükleik asit (DNA) giraz enzimini inhibe ederek bakterisidal etkisini gösterir.

Direnç özellikleri seçilen suş için ve coğrafik olarak zamana bağlı değişiklik gösterir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde direnç özellikleri için lokal bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Levofloksasinin etkili olduğu mikroorganizmalar aşağıda belirtildiği şekildedir:

Gram pozitif aerob bakteriler: Enterococcus faecalis\*, Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)\*, Staphylococcus haemolyticus (metisiline duyarlı)\*, Staphylococcus saprophyticus, B ve C grubu streptokoklar, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (penisiline duyarlı suşlar dahil)\*, Streptococcus pyogenes\*, Staphylococcus epidermidis



Gram negatif aerob bakteriler: *Acinetobacter baumannii*\*, *Citrobacter freundii*\*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*\*, *Escherichia coli*\*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz salgılayan suşlar dahil), *Morganella morganii*\*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*\*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*\*, *Serratia marcescens*\*  
Anaerob bakteriler: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*  
Diğer: *Chlamydia pneumoniae*\*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophilla*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*

\*Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Levofloksasin, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilerek serum doruk konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Besinler, levofloksasin absorpsiyonunu çok etkilemez.

#### Dağılım:

Levofloksasin serum proteinlerine %30-40 oranında bağlanır. Günde 500 mg çoklu doz uygulamasında önemli bir birikme saptanmamıştır. Günde 2 kere levofloksasin uygulamasında birikme görülebilir. Levofloksasin kararlı duruma 3 günde ulaşmaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az oranda metabolize olur. Metabolitleri dimetil levoksasin ve levofloksasin N-oksit'tir. Bu metabolitlerin %5'inden azı idrarla atılmaktadır.

#### Eliminasyon:

Oral ve intravenöz yolla uygulandığında levofloksasinin yarılanma ömrü 6-8 saattir. Atılımı esas olarak böbrekler yoluyla gerçekleşir (>% 85).

Oral veya intravenöz uygulanmada levofloksasinin farmakokinetik özellikleri farklılık göstermez.

Böbrek yetmezliği olduğu durumlarda levofloksasinin absorpsiyonu gecikir.

#### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

50-600 mg doz aralığında verilen levofloksasin doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Levofloksasin ile 2 yıl süre ile sıçanlar üzerinde vücut yüzey alanı baz alınarak en yüksek doz 100 mg/kg/gün (insanlar için uygulanan dozun (750 mg) 1.4 katı olacak şekilde) olarak yapılan çalışmalarda levofloksasinin karsinojenik bir etkisi olmadığı görülmüştür. Levofloksasin, herhangi bir dozda, tüsüz albino farelerde UV etkisiyle oluşan deri tümörünün gelişme süresini kısaltmamaktadır. Bu koşullar altında yapılan çalışmadan levofloksasinin foto-karsinojenik olmadığı anlaşılmıştır. Dermal levofloksasin konsantrasyonu tüsüz albino farelerdeki 25 ile 42 µg/g arasında değişen en yüksek levofloksasin dozu (300 mg/kg/gün) foto-karsinojenik çalışmalarda kullanılmıştır. Karşılaştırıldığında 750 mg levofloksasin kullanan insanlardaki levofloksasinin dermal konsantrasyonu C<sub>max</sub>'ta ortalama yaklaşık 11.8 µg/g'dır.

Aşağıdaki testler sonucunda levofloksasinin mutajenik olmadığı saptanmıştır: *Salmonella typhimurium* ve *Escheria coli* ile yapılan (Ames) testinde, CHO/HGPRT ile izlenen mutasyon

testi, fare mikro çekirdek testi, fare baskın letal test, sıçanlardaki programsız DNA sentez testi ve farelerdeki kardeş kromatid değişim testi.

İn vitro kromozomal sapma ve kardeş kromatid değişim testleri pozitif çıkmıştır.

Levofloksasin ile sıçanlar üzerinde yürütülen fertilité çalışmalarında oral yüksek doz 360 mg/kg/gün (insanlar için yüzey alanına göre en yüksek dozun 4.2 katı) ve intravenöz yüksek doz 100 mg/kg/gün (insanlar için yüzey alanına göre en yüksek dozun 1.2 katı) dozları sıçanlarda üreme performansında bir aksaklığa neden olmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
Hidroklorik asit  
Sodyum hidroksit  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Karıştırılmaması gereken çözeltiler: Heparin veya alkali çözeltiler (sodyum hidrojen karbonat gibi)

### **6.3 Raf ömrü**

Ambalajında: 24 ay

Kutusundan çıkarıldıktan sonra: 4 gün (oda ışığı şartlarında)

Kauçuk tıpa delindikten sonra: hemen (en geç 4 saat içinde) ve tek kullanım içindir.

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Ambalajı açılmış ürünlerin saklama şartları için madde 6.3'e bakınız.

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

100 mL çözelti içeren, 100 mL tip I şeffaf cam flakon, bromobütül gri renkli kauçuk tıpa, flip off alüminyum kapaklı ambalajlarda askısı 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi** : Büyükdere Cad. Dereboyu Sk. Zağra İş Merkezi C Blok Maslak - İstanbul

**Tel** : (212) 285 26 70

**Faks** : (212) 285 01 81

## **8. RUHSAT NUMARASI**

224/52

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

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**