

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVONİDİN 500 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levofloksasin hemihidrat 512.30 mg  
(500 mg levofloksasine eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 13.60 mg

Yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, oblong, bir yüzü çentikli film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVONİDİN, levofloksasine duyarlı mikroorganizmalara bağlı 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: 7-14 günlük tedavi rejimi  
Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç-dirençli kökenler dahil), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Toplum kökenli pnömoni: 5 günlük tedavi rejimi  
*Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç-dirençli kökenler hariç), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Akut bakteriyel sinüzit: 5 günlük ve 10-14 günlük tedavi rejimi

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.

- Kronik bronşitin akut alevlenmesi: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza* veya *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda.
- Komplikasyon yapmış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* veya *Proteus mirabilis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda
- Komplikasyon yapmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda
- Kronik bakteriyel prostatit: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* veya metisilin duyarlı *Staphylococcus epidermis*'in etken olduğu kronik bakteriyel prostatit
- Komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları: 5 günlük tedavi rejimi *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* veya *Proteus mirabilis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda
- Komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları: 10 günlük tedavi rejimi *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* veya *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin etken olduğu hafif-orta enfeksiyonlarda
- Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonları: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* veya *Staphylococcus saprophyticus* kökenlerinin etken olduğu hafif-orta enfeksiyonlarda
- Akut piyelonefrit: 5 veya 10 günlük tedavi rejimi Eşlik eden bakteriyemi dahil *Escherichia coli* kökenli enfeksiyonlarda.
- İn hale şarbon (Maruz kalma sonrası) *Bacillus anthracis* ile kontamine havaya maruz kalmayı takiben hastalık sıklığını ya da ilerlemesini azaltmak için inhale şarbon tedavisinde (maruz kalma sonrası). Yetişkinlerde 28 günü geçen sürede levofloksasinin güvenilirliğini gösteren 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 göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak tüm antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, LEVONİDİN uygulanmasına hastanın afebril olmasından 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 klirensi  $\geq 50$  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 500 mg Günde tek doz 750 mg	10-14 gün 5 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi	Günde tek doz 500 mg	7 gün
Toplum kökenli pnömoni	Günde tek doz 500 mg Günde tek doz 750 mg	7 - 14 gün 5 gün
Nozokomial pnömoni	Günde tek doz 750 mg	7 - 14 gün
Akut piyelonefrit dahil komplikasyon yapmış üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg Günde tek doz 750 mg	7 - 10 gün 5 gün
Komplikasyon yapmamış üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg	3 gün
Kronik bakteriyel prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Komplikasyon yapmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7 - 10 gün
Komplikasyon yapmış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 750 mg	7 – 14 gün
İnhale Şarbon (Maruz kalma sonrası), yetişkinlerde	Günde tek doz 500 mg	60 gün

**Uygulama şekli:**

LEVONİDİN çiğnenmeden ve yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Tabletler, dozun ayarlanması için çentiklerden bölünebilir. Tabletler öğünlerle veya öğün aralarında alınabilir. LEVONİDİN emiliminin azalmasını önlemek için, demir tuzları, antasidler ve sukralfat uygulanmadan en az 2 saat önce alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.5 ‘Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri’).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği**

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

	Doz rejimi			
	250 mg/24 s	500 mg/24 s	500 mg/12 s	750 mg/24 saat
<b>Kreatinin klirensi</b>	<i>İlk doz:</i> 250 mg	<i>İlk doz:</i> 500 mg	<i>İlk doz:</i> 500 mg	<i>İlk doz:</i> 750 mg
50-20 ml/dak	<i>sonra:</i> 125 mg/24 s	<i>sonra:</i> 250 mg/24 s	<i>sonra:</i> 250 mg/12 s	<i>sonra:</i> 500 mg/24 saat
19-10 ml/dak	<i>sonra:</i> 125 mg/48 s	<i>sonra:</i> 125 mg/24 s	<i>sonra:</i> 125 mg/12 s	<i>sonra:</i> 500 mg/48 saat
< 10 ml/dak (hemodiyaliz ve CAPD ile birlikte) <sup>1</sup>	<i>sonra:</i> 125 mg/48 s	<i>sonra:</i> 125 mg/24 s	<i>sonra:</i> 125 mg/24 s	<i>sonra:</i> 500 mg/48 saat

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

#### **Karaciğer yetmezliği:**

LEVONİDİN karaciğer tarafından önemli derecede metabolize olmadığından ve büyük ölçüde böbrek yoluyla atıldığından, doz 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'in bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya kinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

### **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.

Levofloksasini de içeren 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.

Levofloksasin 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.

Levofloksasini de içeren hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz enterokolit bildirilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla yapılan tedavi normal kolon florasını değiştirmekte clostridia'nın aşırı çoğalmasınaneden 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.

Levofloksasini de içeren 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 içeren kinolonlarla tedavi esnasında veya sonrasında gelişebilir. Eğer hastanın tendonunda ağrı, inflamasyon veya rüptür gelişirse LEVONİDİN tedavisi sonlandırılmalıdır.

#### 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. Risk faktörlerinin varlığı durumunda konvülziyon eşiğini 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 hemapoetik) 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 levofloksasin birlikte alındığında, levofloksasinin emilimi belirgin şekilde azaldığından bu ilaçlar, LEVONİDİN uygulanmasından en az 2 saat önce veya sonra uygulanmalıdır.

Teofillin:

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

Varfarin:

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

Siklosporin:

Levofloksasin ile siklosporinin birlikte kullanımı esnasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Birlikte kullanımlarında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Digoksin:

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

Probenesid ve simetidin:

Levofloksasin, probenesid ve simetidin'in birlikte kullanımı esnasında levofloksasinin EAA (Eđri 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 levofloksasinin probenesid ve simetidin ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasını gerektirmeyecek düzeydedir.

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar:

Non-steroidal anti-enflamatuvar bir ilacın, LEVONİDİN'i de içeren 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 şeker düzeyleri izlenmelidir.

### **Özel pülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C' dir.

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

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

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

### **Laktasyon dönemi**

Levofloksasin 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 yeteneđi/Fertilite**

Levofloksasin fertilite, embriyotoksitate ve peri/post natal fonksiyonlar üzerine olan toksite potansiyeli, oral uygulama ile sıçanlar üzerinde, ayrıca tavşanlar üzerinde de embriyotoksitate potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Levofloksasinin fertilitte üzerine bir etkisi görülmemiştir. Fetus üzerinde büyümenin gecikmesi etkisi gözlenmiştir. Teratojenik etki ise görülmemiştir.

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

Levofloksasinin araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

**Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $\leq 1/1,000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)**

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

##### **Yaygın olmayan**

Lökopeni, eozinofili

##### **Seyrek**

Trombositopeni, nütropeni.

##### **Çok seyrek**

Agranuloz

##### **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**

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 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 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 renal yetersizlik

**Diğer**

**Yaygın**

Asteni, mantar ve diğer dirençli mikroorganizmaların üremesinde artış

**Çok seyrek**

Ateş, anafilaktik benzeri şok

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon**

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve adolesanlarda güvenilirliği ve etkinliği 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 levofloksasinin 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*\*

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

\*Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Levofloksasinin oral ve intravenöz yoldan uygulanmasının farmakokinetiğinde önemli bir fark bulunmamaktadır, bu nedenle oral yolla uygulamanın birinden diğerine geçiş yapılabilir.

#### Emilim:

Oral yoldan uygulanan levofloksasin gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir. Oral uygulamadan sonra serum doruk konsantrasyonlarına ortalama 1 saat içinde ulaşılır. Levofloksasinin 500 veya 750 uygulanmasından 48 saat sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %99'dur. 50-600 mg doz aralığında levofloksasin doğrusal bir farmakokinetik izler. Levofloksasinin 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:

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

#### Biyotransformasyon:

Levofloksasin 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:

Levofloksasin büyük oranda metabolize olur ve esas olarak idrarda değişmemiş halde bulunur. Oral veya intravenöz yolla tek veya çoklu doz olarak uygulanan levofloksasinin 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:

Doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlı hastalarda farmakokinetik:

Levofloksasinin 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:

Levofloksasinin 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 ayarlaması gerekmektedir. Hemodiyalizin ve sürekli ambulator peritoneal diyalizin LEVONİDİN'in vücuttan uzaklaştırılmasında etkisi yoktur.

#### Karaciğer yetmezliği:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 gözlenmemiş doz düzeyi sıçanlarda 20mg/kg/gün, maymunlarda 62mg/kg/gün olarak bulunmuştur.

#### Mutajenik Toksisite

Levofloksasin 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, levofloksasinin 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**

Tablet çekirdeği: Mikrokristalin selüloz, PVP K30, kroskarmeloz sodyum, magnezyum stearat.

Film kaplama: 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 KÜB'ün 'Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri' bölümünde detaylı bilgi verilmektedir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza edilmelidir. Işıktan koruyunuz.

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

Kutuda, bir adet kullanma talimatı ve 500 mg levofloksasin içeren 7 film tabletlik, PVC/PE/PVDC alümiyum 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**

211/78

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

İlk ruhsat tarihi: 20.06.2007  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB' ün YENİLENME TARİHİ**