

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### **UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTIKLIĞI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLİNEMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ ADVERS REAKSİYONLAR**

- TAVANİC de dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
  - Tendinit ve tendon yırtılması
  - Periferal nöropati
  - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda TAVANİC kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- TAVANİC de dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda TAVANİC kullanımından kaçınılmalıdır.

### **1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**

TAVANİC 500 mg/100 mL IV infüzyonluk çözelti  
Steril

### **2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

#### **Etkin madde:**

100 mL infüzyonluk çözelti,  
Levofloksasin 500 mg (512,48 mg levofloksasin hemihidrat'a eşdeğer)

#### **Yardımcı maddeler:**

Sodyum klorür 900 mg  
Sodyum hidroksit pH: 4,8

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### **3. FARMASÖTİK FORM**

İnfüzyon çözeltisi IV  
Saydam, yeşilimsi-sarı renkli çözelti

### **4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

#### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

TAVANİC, levofloksasine duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu aşağıda belirtilen erişkinlerdeki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut piyelonefrit ve komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları
- Kronik bakteriyel prostatit
- Şarbon inhalasyonu: maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi (bkz. Bölüm 4.4)

TAVANİC aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde yalnızca, bu enfeksiyonların tedavisi için genel olarak önerilen diğer antibakteriyel ajanların kullanımının uygun görülmediği durumlarda kullanılmalıdır:

- Toplumda edinilmiş pnömoni
- Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ve patojenlerin yerel duyarlılığı konusunda, resmi ulusal kılavuzlar dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4) .

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TAVANİC yavaş intravenöz infüzyon şeklinde (en az 60 dakika süren infüzyon) günde tek doz veya iki kez uygulanabilir. Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve olası etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır. Hastanın durumuna bağlı olarak, başlangıçtaki iv uygulamadan birkaç gün sonra oral uygulamaya TAVANİC 250 veya 500 mg film kaplı tablet ile geçilmesi mümkün olabilmektedir. Oral ve parenteral formlar biyoeşdeğer olduğundan, her iki formda da aynı dozajın uygulanması mümkündür.

#### Pozoloji:

TAVANİC'in aşağıda belirtilen dozlarda erişkinler için uygulanması önerilir:

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

Endikasyon	Günlük dozaj (enfeksiyonun şiddetine göre)	Kullanım Süresi (enfeksiyonun şiddetine göre)
Toplumdan edinilmiş pnömoni	Günde tek doz veya 2 kez 500 mg	7-14 gün
Piyelonefrit	Günde tek doz 500 mg*	7-10 gün
Komplikasyonlu üriner sistem enfeksiyonları	Günde tek doz 500 mg	7-14 gün
Prostatit	Günde tek doz 500 mg	28 gün
Komplikasyonlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Günde tek doz 250 mg veya tek doz/ iki kez 500 mg	7-14 gün
Şarbon inhalasyonu	Günde tek doz 500 mg	8 hafta

*\*Şiddetli enfeksiyon vakalarında dozajın artırılması düşünülmelidir.*

#### Uygulama şekli:

TAVANİC, sadece yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez yapılabilir. İnfüzyon süresi 500 mg TAVANİC çözeltisi için 60 dakika olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Hastanın durumuna bağlı olarak, birkaç gün içinde aynı dozajla, başlangıçtaki intravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Geçimsizlikler için, bkz. Bölüm 6.2.

#### Tedavinin süresi

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır (Yukarıdaki tabloya bakınız). Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, TAVANİC kullanımı hastanın ateşi düştükten ve bakteriyel eradikasyon elde edildiğine dair kanıt sağlandıktan sonra, en az 48-72 saat daha sürdürülmelidir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Böbrek yetmezliği:

Aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde kullanılır.

Kreatinin klerensi  $\leq 50$  mL/dakika olan hastalarda dozaj (Enfeksiyonun şiddetine göre)

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

\*Hemodiyalizi takiben veya sürekli ambulator peritoneal diyalizde ek bir doza gerek yoktur.

### Karaciğer yetmezliği:

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

### Pediyatrik popülasyon:

TAVANİC çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)

### Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yeterli düzeyde ise dozaj ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. Bölüm 4.4, Tendinit ve tendon rüptürü ve QT aralığının uzaması)

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda TAVANİC (levofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Levofloksasine veya TAVANİC bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine veya florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel ilaca karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
- Epilepsisi olan hastalar
- Florokinolon grubu bir antibakteriyelin kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalar
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenler
- Gebelik sırasında
- Emziren kadınlarda

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Genel uyarılar

**Tendinit ve tendon rüptürü, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dâhil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar**

TAVANİC dâhil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya inflamasyon,

karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz. Bölüm 4.8).

Bu reaksiyonlar, TAVANİC başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda TAVANİC derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda TAVANİC dâhil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

#### Direnç riskleri

Metisiline dirençli *S. aureus* (MDSA):

Metisiline dirençli *S. aureus*'un, levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlara korezistans gösterme olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle, organizmanın levofloksasine duyarlılığı laboratuvar testleriyle doğrulanmadığı sürece (ve MDSA enfeksiyonlarının tedavisi için genel olarak önerilen antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmaması söz konusu değilse), bilinen veya şüphe edilen MDSA enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin kullanılması önerilmez.

Edinilmiş direnç prevalansı, bazı bakteri türleri için ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik gösterebilir. Bu nedenle dirençle ilgili yerel verilere gereksinim vardır; özellikle ağır enfeksiyonlarda veya tedaviye yanıt alınmadığında, patojen izole edilerek mikrobiyolojik tanı konmalı ve patojenin duyarlılığına dair kanıt aranmalıdır.

Çok ciddi pnömokoksik pnömoni olguları için TAVANİC en uygun tedavi olmayabilir. *P. aeruginosa*'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda kombine tedaviye ihtiyaç olabilir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında en yaygın patojen olan *E.coli*'nin, florokinolonlara karşı direnci Avrupa Birliği içerisinde değişkenlik göstermektedir. Hekimlerin reçete ederken *E.coli*'nin florokinolonlara karşı direncinin lokal prevalansını dikkate almaları tavsiye edilmektedir.

Geçmişte, kinolon ve florokinolon içeren ilaçlar kullanırken ciddi yan etkiler yaşamış olan hastalarda levofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalarda levofloksasin ile tedavi, sadece alternatif tedavi seçeneklerinin yokluğu durumunda ve dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra başlatılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

Konvülsiyona eğilimli hastalar:

Kinolonlar nöbet eşiğini düşürebilir ve nöbetleri tetikleyebilir. Diğer kinolonlarla olduğu gibi TAVANİC, epilepsisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve diğer kinolonlarda olduğu gibi, epileptik nöbetlere yatkın olan veya teofilin gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Konvülsiyon tipi nöbet oluşması durumunda (bkz. Bölüm 4.8) levofloksasin tedavisinin kesilmesi gerekir.

*Clostridium difficile* ile ilişkili hastalık (Psödomembranöz kolit)

TAVANİC tedavisi sırasında veya sonrasında (tedaviden birkaç hafta sonrası dahil olmak üzere) şiddetli, ısrarlı ve/veya kanlı diyare görülürse, bu *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın belirtisi olabilir. Bu hastalığın şiddeti, en şiddetlisi psödomembranöz kolit olmak üzere, orta seviyeden hayatı tehdit edici boyuta kadar değişebilir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, levofloksasin ile tedavi sırasında ve sonrasında ciddi ishal gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Eğer psödomembranöz enterokolitten şüpheleniliyorsa, TAVANİC tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gecikmeden uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Bu klinik durumda, bağırsak hareketlerini engelleyen ilaçlar kontrendikedir.

*Uzun süreli, yaşamsal faaliyetleri kısıtlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları*

Kinolon ve florokinolon kullanan hastalarda çok nadir vakalarda, yaşlarından ve öncesinde mevcut olan risk faktörlerinden bağımsız olarak, uzun süreli (aylarca veya yıllarca devam eden), farklı, bazen birden çok vücut sistemini etkileyen (kas iskelet sistemi, sinir sistemi, psikiyatrik ve duyu) kısıtlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk belirti ve işaretleri ortaya çıktığı anda, levofloksasin derhal kesilmeli ve hastalar doktorlarına danışmaları için yönlendirilmelidir.

*Tendinit ve tendon rüptürü*

Kinolon ve florokinolonlarla tedavinin başlangıcından sonraki 48 saat içinde, bazen bilateral olmak üzere, tendinit ve tendon rüptürü (bununla sınırlı olmamakla beraber özellikle Aşil tendonu) oluşabilir ve tedavinin bitmesinden sonraki birkaç aya kadar bile oluştuğuna ilişkin vakalar bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, solid organ transplant hastalarında, günlük 1000 mg'lık levofloksasin dozu alan hastalarda ve eş zamanlı olarak kortikosteroid kullanan hastalarda, tendinit ve tendon rüptürü riski artar. Bu nedenle eş zamanlı kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır.

Tendinitin ilk belirtilerinde (örneğin ağrılı şişlik, inflamasyon) levofloksasin tedavisi durdurulmalı ve alternatif tedavi değerlendirilmelidir. Etkilenmiş uzuv(lar) uygun şekilde tedavi edilmelidir (örneğin immobilizasyon). Tendinopati belirtileri oluşursa kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

*Aşırı duyarlılık reaksiyonları*

Levofloksasin, nadir olarak ilk dozdan sonra da olmak üzere, öldürücü potansiyeli olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (örn. anjiyoödem, anafilaktik şok) neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar derhal tedaviyi kesmeli ve acil önlem alınması için doktora başvurmalıdır.

*Ağır kutanöz adversreaksiyonlar*

Levofloksasin ile toksik epidermal nekroliz (TEN: Lyell sendromu olarak da bilinir), Stevens Johnson sendromu (SJS) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar reçeteleme sırasında şiddetli kutanöz reaksiyonların belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündürülen belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, levofloksasin derhal kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Bir hastada levofloksasin kullanımı ile SJS, TEN veya DRESS gibi ciddi bir reaksiyon gelişmişse, bu hastada levofloksasin tedavisi asla yeniden başlatılmamalıdır.

*Hepato-biliyer bozukluklar*

Sepsis gibi altta yatan çok ciddi hastalıkları bulunan kişilerde, levofloksasin uygulanması ile karaciğer nekrozundan yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen olgular rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İştahsızlık, sarılık, koyu renkte idrar, kaşıntı veya karında hassasiyet gibi karaciğer hastalığıyla ilgili semptom ve işaretler gelişirse, hastanın tedaviyi durdurması ve derhal doktoruyla temas kurması gerekir.

#### *QT aralığında uzama*

Levofloksasin de dâhil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, aşağıdaki gibi QT aralığının uzaması açısından risk faktörleri varsa dikkatli olunması gerekir:

- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Konjenital uzun QT sendromu
- Kardiyak hastalık (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler)

İleri yaştaki hastalar ve kadınlar QTc aralığını uzatan ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle, bu hasta grubunda levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.5, 4.8 ve 4.9).

#### *Disglisemi*

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile eşzamanlı tedavi gören diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi içeren kan glukoz düzeyi bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir. Hipoglisemik koma olguları bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.8)

Bir hasta kan şekeri bozukluğu bildirirse TAVANİC tedavisi derhal durdurulmalı ve alternatif florokinolon olmayan antibakteriyel tedavi düşünülmelidir.

#### *Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi*

Levofloksasinin de dahil olduğu florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myastenia gravisli hastalarda, ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği ve ölümü de kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar, florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myastenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar*

Levofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda TAVANİC'in dozunun ayarlanması gerekir (bkz. Bölüm 4.2)

#### *Işığa karşı duyarlılık gelişmesi (fotosensitizasyon)*

Levofloksasine bağlı fotosensitizasyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Fotosensitizasyonun önlenmesi için hastaların tedavi süresince ve tedavi bitimini takip eden 48 saat boyunca kuvvetli güneş ışığına çıkmamaları veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları önerilir.

#### *Süperenfeksiyon*

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, levofloksasinin uzun süreli kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına sebep olabilir. Hastanın durumunun tekrarlayan değerlendirmeleri önemlidir. Eğer süperenfeksiyon oluşursa uygun tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

### *Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar*

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinde latent veya aktüel defekt bulunan hastalar kinolon grubu antibakteriyellerle tedavi edildiğinde hemolitik reaksiyonlara eğilimi artabilir, bu yüzden levofloksasin bu tip hastalarda kullanılacaksa hemoliz gelişme potansiyeli yakından takip edilmelidir.

### *Periferik nöropati*

Kinolon ve florokinolon grubu ilaçlar kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya güçsüzlüğe neden olabilen, duyuşsal veya duyuşsal-motor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Levofloksasin tedavisi alan hastalar ağrı, yanma, batma hissi, uyuşukluk veya güçsüzlük gibi nöropati semptomlarının oluşması durumunda, potansiyel olarak geri dönüşsüz bir durumun gelişmesini önlemek için tedaviye devam etmeden önce doktorlarına danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

### *Şarbon inhalasyonu*

İnsanlarda kullanım, *in vitro Bacillus anthraxis* duyarlılığı verilerini, hayvanlardaki deneysel verileri ve insanlardaki sınırlı verileri temel almaktadır. Tedaviyi uygulayan doktor, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası uzlaşma belgelerine başvurmalıdır.

### *İnfüzyon süresi*

TAVANİC için önerilen infüzyon süresi en az 60 dakikadır. Bu süre boyunca hasta gözlenmelidir. TAVANİC infüzyonu ile taşikardi ve kan basıncında geçici düşme, nadir vakalarda kan basıncının belirgin şekilde düşmesi ile dolaşım kollapsı gelişebilmektedir. Levofloksasin (ofloksasin'in l-izomeri) infüzyonu sırasında kan basıncında dikkati çekecek kadar bir düşme gözlenirse, infüzyon hemen kesilmelidir.

### *K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar*

K vitamini antagonisti (örn. varfarin) ile tedavi edilen hastalarda birlikte TAVANİC kullanılması durumunda koagülasyon testlerinde (PT/INR) yükselme ve/veya kanamada artış ihtimaline karşı, bu ilaçların birlikte kullanılması durumunda, koagülasyon testleriyle takip yapılması gereklidir (bkz. Bölüm 4.5).

### *Psikotik reaksiyonlar*

Levofloksasin dahil, kinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Çok nadir olgularda, bazen tek bir levofloksasin dozunun takiben intihar düşüncelerine kapılma ve kendini tehlikeye atan davranışlar görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastada bu gibi reaksiyonlar gelişirse, levofloksasin kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik bozukluğu olan veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda levofloksasin kullanılması gerekiyorsa, dikkatli olunmalıdır.

### *Görme bozuklukları*

Görme bozukluğu ya da gözlerde herhangi bir etki ortaya çıktığında hemen göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.7 ve 4.8).

### *Laboratuvar testleri ile etkileşim*

Levofloksasin ile tedavi edilen hastalarda idrarda opiyat saptanması sırasında yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu sonucun daha özgün metotlar kullanılarak doğrulanması gerekebilir.

Levofloksasin *Mycobacterium tuberculosis* çoğalmasını baskılayabilir ve bu nedenle tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı negatif sonuca yol açabilir.

### *Aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapakçığı yetersizliği*

Epidemiyolojik alışmalar, florokinolon kullanımından sonra aort ve mitral kapak yetmezliğinde ve özellikle yaşlı hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış olduğunu bildirmektedir. Florokinolon alan hastalarda, bazen rüptür (lmcl olanlar dahil) ile komplike olan aort anevrizması ve diseksiyonu ve herhangi bir kalp kapağında yetersizlik/yetersizlik bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma hastalığı pozitif olan veya doğuştan kalp kapakçığı hastalığı olan hastalarda, önceden aort anevrizması ve/veya diseksiyon veya kalp kapakçığı hastalığı, teşhisi konulan hastalarda, diğer risk faktörlerini ya da aşağıdaki predispozan durumları içeren hastalarda sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır.

\*hem aort anevrizması hem de diseksiyonu ve kalp kapakçığı yetersizliği (rn. Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit gibi bağ dokusu bozuklukları) veya ek olarak

\*aort anevrizması ve diseksiyonu için (rn. Takayasu arteriti veya dev hücreli arterit gibi vasküler bozukluklar veya bilinen ateroskleroz veya Sjögren sendromu) veya ek olarak

\*kalp kapakçığı yetersizliği/yetersizliği için (rn. enfektif endokardit).

Aynı zamanda, sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu ve bunların rüptürü riski de artabilir.

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara acil servise derhal başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Hastalara, akut dispne, yeni başlayan kalp çarpıntısı veya karın veya alt ekstremitelerde dem gelişmesi durumunda derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 100 ml dozunda 15,8 mmol (363 mg) sodyum ihtiva eder. Bu, bir yetişkin için Dünya Sağlık rgt (DSÖ)'nün tavsiye ettiği maksimum günlük 2 g sodyum alımının % 18'ine eşitir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Őekilleri**

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Yapılan bir klinik çalışmada levofloksasin ile teofilin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Fakat konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar, teofilin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, kinolon grubu bir antibiyotik ile birlikte kullanılması halinde, beyin konvülsiyon eşiğinde belirgin bir düşme görülebilir.

Tek başına uygulanmasına kıyasla, fenbufen ile birlikte kullanıldığında levofloksasinin konsantrasyonu yaklaşık olarak % 13 oranında daha yüksek bulunmaktadır.

Probenesid ve simetidin

Levofloksasin, probenesid ve simetidin gibi levofloksasinin tübüler böbrek sekresyonunu azaltan ilaçlarla birlikte uygulandığında, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Probenesid ve simetidin, levofloksasinin eliminasyonu üstünde istatistiksel olarak önemli lde etki yapmaktadır. Levofloksasinin renal klerensi, simetidin ile % 24 oranında probenesid ile % 34 oranında azalmaktadır. Bunun nedeni her iki ilacın da levofloksasinin renal tübüler



sekresyonunu bloke etmesidir. Ancak yapılan çalışmada incelenen dozlarda, istatistiksel olarak anlamlı görülen kinetik farklılıkların, klinik açıdan anlamlılık taşıması ihtimali yoktur.

#### Siklosporin

Siklosporinin yarı-ömrü, levofloksasin ile birlikte uygulandığında % 33 oranında artmaktadır.

#### K vitamini antagonistleri

Levofloksasin ile birlikte, bir K vitamini antagonisti (örneğin varfarin) ile tedavi edilen hastalardaki pıhtılaşma testleri (PT/INR) ve/veya kanamada şiddetli olabilen artışlar bildirildiğinden, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda pıhtılaşma testleri yakından takip edilmelidir.

Hastalar kanama belirtisi yönünden de dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

#### QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Levofloksasin diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örneğin Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, QT aralığının uzaması).

Diğer klinik farmakoloji çalışmalarında, digoksin, glibenklamid, ranitidin, kalsiyum karbonat ile birlikte uygulanması halinde levofloksasinin farmakokinetiğinde klinikte önemi olabilecek herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında levofloksasin teofilin (bir CYP1A2 substratı) farmakokinetiğini etkilememiştir; bu nedenle levofloksasin bir CYP1A2 inhibitörü değildir.

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

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

#### **Gebelik dönemi**

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. TAVANİC gebelik döneminde kontrendikedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya/doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, TAVANİC gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

TAVANİC emzirme döneminde kontrendikedir. Levofloksasinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Levofloksasinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/ toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, TAVANİC emzirme döneminde kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

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

TAVANİC'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde düşük veya orta düzeyde etkisi vardır. TAVANİC kullanımı, hastanın konsantrasyon ve tepki verme yeteneğini bozabilecek sersemlik/baş dönmesi, görme bozuklukları, uyuklama gibi bazı istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Araç ve makine kullanımı gibi özel dikkat isteyen durumlarda bu yeteneklerdeki azalma bir risk teşkil edebilir. TAVANİC kullanırken bu gibi yan etkiler yaşıyan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıda verilen bilgiler 8.300'den fazla hastanın katıldığı klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde sunulan istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Kandida enfeksiyonu dahil mantar enfeksiyonları, patojen direnci

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Pansitopeni, agranülositoz, hemolitik anemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anjiyoödem, aşırı duyarlılık

Bilinmiyor (pazarlama sonrası verileri): Anafilaktik şok, anafilaktoid şok.

İlk dozdan sonra bile bazen anafilaktik ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

### **Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması sendromu (UADHS).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemi, hipoglisemik koma (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: hiperglisemi (bkz. Bölüm 4.4)

### **Psikiyatrik hastalıkları\***

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyon durumu, sinirlilik

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyon ve paranoya ile birlikte), depresyon, ajitasyon, anormal rüyalar, kabuslar, deliryum

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik reaksiyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları\***

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Somnolans, tremor, tat duyusunda bozukluk (disguzi)

Seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar (bkz. Bölüm 4.4), hafıza bozukluğu

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Duyusal ve duyusal-motor periferik nöropati (bkz. Bölüm 4.4), diskinezi, ekstrapiramidal bozukluk, tat duyusu kaybı (aguzi), koku duyusu kaybı (anosmi) dahil koku alma bozuklukları (parosmi), senkop, benign intrakranial hipertansiyon

### **Göz hastalıkları\***

Seyrek: Bulanık görüş dahil görme yeteneğinde bozulma

Bilinmiyor: Geçici görme kaybı, üveit (bkz. Bölüm 4.4)

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları\***

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması (tinnitus)

Bilinmiyor: İşitme yeteneğinde bozulma, işitme kaybı

### **Kardiyak hastalıkları\*\***

Seyrek: Taşikardi, palpasyon

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Kalp durmasıyla sonuçlanabilen Torsade de pointes, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (bkz. Bölüm 4.4, QT aralığı uzaması ve Bölüm 4.9).

### **Vasküler hastalıkları\*\***

Yaygın: Flebit

Seyrek: Hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Bronkospazm, alerjik pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, dispepsi, flatulans, konstipasyon

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Hemorajik diyare çok seyrek olgularda psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4) dahil, enterokolite işaret edebilir, pankreatit

### **Hepato-biliyer hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Kanda bilirubin artışı

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Ağır karaciğer hasarı, sarılık

Primer olarak altta yatan ciddi hastalığı bulunan hastalarda, levofloksasin ile bazen ölümcül olabilen akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4), hepatit.

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, hiperhidroz

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden nadir ilaç reaksiyonu (DRESS) (bkz. bölüm 4.4), sabit doz ilaç erüpsiyonu

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu (bkz. Bölüm 4.4), eritema multiforme, fotosensitivite reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4), lökositoklastik vaskülit, stomatit. Bazen ilk dozu takiben bile mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları\***

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Seyrek: Tendinit dahil tendon bozukluğu (bkz. Bölüm 4.4) (örneğin Aşil tendonunda gelişebilir), Myastenia Gravis’li hastalarda özel önem taşıyan kas güçsüzlüğü (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor (pazarlama sonrası veriler): Rabdomiyoliz, tendon rüptürü (örn. Aşil tendonu) (bkz. Bölüm 4.4), ligament rüptürü, kas rüptürü, artrit

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinin artması

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği (örn. interstisyel nefrite bağlı)

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları\***

Yaygın: Enfüzyon yapılan bölgede reaksiyon (ağrı, kızarıklık)

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Ateş

Bilinmiyor: Ağrı (sırt, göğüs ve ekstremiteler)

#### **Florokinolon uygulanmasıyla ilişkili diğer istenmeyen etkiler:**

Çok seyrek: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

\* Kinolon ve florokinolon kullanımı ile ilişkili olarak çok nadir vakalarda, bazı vakalarda önceden var olan risk faktörlerinden bağımsız olarak, uzun süreli (aylarca veya yıllarca devam eden), farklı, bazen birden çok sistem organ sınıfını ve duyarları etkileyen (tendonit, tendon rüptürü, artralji, ekstremitelerde ağrı, yürüme güçlüğü, parestezi ile ilişkili nöropati, depresyon, yorgunluk, bellek zayıflığı, uyku bozuklukları, ve duyma, görme, tat alma ve koku almada bozukluk gibi reaksiyonları içerir) kısıtlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

\*\*Florokinolon alan hastalarda bazen rüptürle komplike olan (ölümcül olanlar dahil) aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarından herhangi birinde yetersizlik bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Belirtiler:

Hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre TAVANİC’in akut aşırı dozu durumunda beklenmesi gereken en önemli işaretler konfüzyon, sersemlik, bilinç bozukluğu ve konvülsif nöbetlerdir. Konfüzyon durumu, konvülsiyon, halüsinasyon ve tremoru da içeren merkezi sinir

sistemi etkileri, pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenmiştir. Gastrointestinal sistemle ilgili reaksiyonlar bulantı ve mukoza erozyonlarıdır.

Supra terapötik dozlarla yapılan klinik farmakoloji çalışmalarında QT aralığında uzama görülmüştür.

Tedavi:

Aşırı doz durumunda hasta dikkatle izlenmeli, QT aralığında uzama ihtimali olduğundan EKG takibi yapılmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Mide mukozasının korunması için antasidler uygulanabilir.

Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz, levofloksasinin vücuttan uzaklaştırılmasında etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC Kodu: J01MA12

Levofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır. Rasemik ilaç maddesi olan ofloksasin'in, S (-) enantiomeridir.

Etki mekanizması

Bir florokinolon antibakteriyel ilaç olarak levofloksasin, DNA giraz kompleksi ve topoizomerez IV üzerine etki yapar.

Antibakteriyel spektrumu

Direnç oranları coğrafik olarak ve seçilen suş için zamana bağlı olarak değişebilir ve direnç paternleri için lokal bilgiler, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Aşağıdaki bilgiler Ağustos 2012 itibariyle Avrupa harmonizasyon verilerini yansıtmaktadır.

Genellikle Duyarlı Türler
<b><i>Aerobik Gram -pozitif bakteriler</i></b> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> C ve G grubu streptokoklar <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobik Gram-negatif bakteriler</i></b> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

<p><i>Pasteurella multocida</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Providencia rettgeri</i></p>
<p><b>Anaerobik bakteriler</b>  <i>Peptostreptococcus</i></p>
<p><b>Diğer</b>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Chlamydia trachomatis</i>  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Mycoplasma hominis</i>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p><b>Gelişen direncin problem oluşturabileceği türler</b></p>
<p><b>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</b>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)*  Koagülaz-negatif <i>Staphylococcus spp.</i></p>
<p><b>Aerobik Gram-negatif bakteriler</b>  <i>Enterobacter baumannii</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Providencia stuartii</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Serratia marcescens</i></p>
<p><b>Anaerobik bakteriler</b>  <i>Bacteroides fragilis</i></p>
<p><b>Doğal olarak dirençli suşlar</b></p>
<p><b>Aerobik Gram-pozitif bakteriler</b>  <i>Enterococcus faecium</i></p>

\* Metisiline dirençli *S.aureus*ların levofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlara karşı direnç gösterme olasılığı çok yüksektir.

## Direnç

Levofloksasine direnç, tip II topoizomeraz, DNA giraz ve topoizomeraz IV hedef bölge mutasyonlarıyla, aşamalı bir süreç sonucunda kazanılır. Permeasyon bariyeri (*Pseudomonas aeruginosa*'da siktir) ve pompa mekanizmaları gibi diğer direnç mekanizmaları da levofloksasine duyarlılığı etkileyebilir.

Levofloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Etki mekanizması nedeniyle genel olarak levofloksasin ve diğer antibakteriyal ilaç sınıfları ile arasında çapraz direnç yoktur.

## Sınır değeri

Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından çok duyarlı ile duyarlı ve dirençli organizmaları ayırmak amacıyla levofloksasin için önerilen MİK sınır değerleri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır (MİK testi -mg/L).

Levofloksasin için EUCAST klinik MİK sınır değerleri (versiyon 10.0, 2020-01-01):

Patojen	Duyarlı	Dirençli
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negatifstaphylococci	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus grupları A,B,C,G</i>	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Haemophilus. influenzae</i>	≤ 0,06 mg/L	> 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola ve urinae</i> <sup>2</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
PK-PD Türe özgü olmayan sınır değerleri	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<sup>1</sup> : Sadece komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları <sup>2</sup> : Duyarlılık, siprofloksasin duyarlılığından çıkarılabilir		

Direnç prevalansı coğrafik olarak ve seçilmiş türlerin zamanına göre değişebilir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde lokal direnç bilgisi gereklidir. Gerektiğinde, ilacın kullanımının en azından bazı enfeksiyonlarda sorgulandığı durumlarda lokal direnç prevalansı için uzman görüşü alınmalıdır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral yoldan verilen levofloksasin 1-2 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur (Tek doz 500 mg levofloksasinin ardından C<sub>maks</sub>: 5,2±1,2 mcg/mL'dir). Mutlak biyoyararlanımı % 99-100'dür.

Günde tek veya iki doz 500 mg'ın alınmasından 48 saat sonra sabit duruma ulaşır.

Günde veya iki günde bir uygulanan multipl oral veya IV 500 mg doz uygulamasının 10. gündeki doruk ve çukur plazma konsantrasyonlarını gösteren tablo aşağıdadır:

PK Parametresi (ortalama ±SS)	500 mg multipl-doz yönetimi			
	Günde tek doz		Günde iki doz	
	500 mg oral	500 mg IV*	500 mg oral	500 mg IV
Doruk plazma konsantrasyonu (mikrog/mL)	5,7 ± 1.4	6,4 ± 0,8	7,8 ± 1,1	7,9 ± 1,1
Çukur plazma konsantrasyonu (mikrog/mL)	0,5 ± 0.2	0,6 ± 0,2	3,0 ± 0,9	2,3 ± 0,5

\*500 mg IV için infüzyon süresi 60 dak.'dır.

Levofloksasinin emilimi üzerinde gıdaların küçük bir etkisi vardır.

#### Dağılım:

Tek doz ve tekrarlayan 500 mg ve 750 mg dozlarının uygulanmasından sonra, vücut dokularına yaygın dağılım gösteren levofloksasinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 100 L'dir. Levofloksasinin yaklaşık % 30-40'ı serum proteinlerine bağlanmış durumdadır.

Dokulara ve vücut sıvılarına geçiş:

#### *Bronşial Mukozaya, Epitelyal Mukus Sıvısına ve Alveolar Makrofajlara Penetrasyon*

Tek doz 500 mg p.o. dozdan sonra bronşial mukozada ve epitelyal mukus sıvısında maksimum levofloksasin konsantrasyonları sırasıyla 8,3 mcg/mL ve 10,9 mcg/mL olup mukozadan ve epitel mukus sıvısından seruma penetrasyon oranları sırasıyla 1,1- 1,8 ve 0,8- 3'tür. Bu düzeylere, sırasıyla, verildikten yaklaşık 1 saat veya 4 saat sonra ulaşılmıştır.

5 gün boyunca 500 mg ve 750 mg oral uygulamanın ardından, son uygulamadan 4 saat sonraki epitelyal mukus sıvısında ortalama konsantrasyonlar sırasıyla 9,94 mcg/mL ve 22,12 mcg/mL'dir. Alveolar makrofajda sırasıyla 97,9 mcg/mL ve 105,1 mcg/mL'dir.

#### *Akciğer Dokusuna Penetrasyon*

500 mg p.o. dozdan sonra akciğer dokusundaki maksimum levofloksasin konsantrasyonları 11,3 mcg/g'dır ve bu düzeylere, verildikten yaklaşık 4-6 saat sonra ulaşılmış olup akciğer dokusundan plazmaya dağılım oranı 2-5'tir.

#### *Bül Sıvısına Penetrasyon*

3 gün boyunca 500 mg'lık dozun günde bir veya iki kez verilmesinden 2-4 saat sonra, bül sıvısı içinde sırasıyla 4 ve 6,7 mcg/mL'lik maksimum levofloksasin konsantrasyonlarına ulaşılmış olup bül sıvısı/plazma oranı yaklaşık 1'dir.

#### *Kemik Dokusuna Dağılım*

Levofloksasin proksimal ve distal femurdaki kortikal ve süngerimsi dokuya penetrasyon oranları 0,1'den 3'e olmak üzere iyi şekilde penetre olur. 500 mg p.o.'nun ardından spongios proksimal femurdaki maksimum levofloksasin konsantrasyonu uygulamadan 2 saat sonra yaklaşık 15,1 mcg/g'dır.

#### *Serebro-Spinal Sıvıya Penetrasyon*

Levofloksasinin serebro-spinal sıvıya geçişi düşüktür.



### Prostat dokusuna dağılım

Günde 3 kez oral 500 mg levofloksasin uygulanmasından sonra prostat dokusundaki konsantrasyonu ortalama 2 saatten sonra 8,7 mcg/g ve ortalama prostat/plazma konsantrasyonu 1,84'dür.

### İdrardaki Konsantrasyonu

150 mg, 300 mg veya 500 mg'lık oral tek dozdan sonra levofloksasinin ortalama idrar konsantrasyonları sırasıyla 44 mg/L, 91 mg/L ve 200 mg/L'dir.

### Biyotransformasyon:

Levofloksasin çok az düzeyde metabolize olur, metabolitleri desmetil-levofloksasin ve levofloksasin N-oksittir. Metabolitler, idrarda atılırlar ve dozun < % 5'ini oluştururlar. Levofloksasin stereokimyasal olarak stabildir ve izomerik dönüşüme uğramaz.

### Eliminasyon:

Levofloksasin oral ve intravenöz verilmesini takiben, plazmadan göreceli olarak yavaş elimine olur ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 saat). Ekskresyonu esas olarak renal yoldandır (verilen dozun > % 85'i).

500 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi  $175 \pm 29,2$  mL/dak.'dır.

750 mg tek dozu takiben levofloksasinin ortalama total vücut klerensi  $143 \pm 29,1$  mL/dak.'dır.

Levofloksasinin intravenöz ve oral uygulanmasında temel farmakokinetik farklılık yoktur, bu oral ve intravenöz yolların birbirinin yerine geçebileceğini düşündürmektedir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Levofloksasin 50 ila 1.000 mg aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliğinde levofloksasinin farmakokinetik özellikleri etkilenir. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte, böbreklerden eliminasyonu ve klerensi düşer ve aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, eliminasyon yarı ömrü uzar:

Cl <sub>cr</sub> [mL/dak]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> [mL/dak]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [saat]	35	27	9

#### Yaşlı hastalar:

Levofloksasinin farmakokinetik özellikleri, kreatinin klerensindeki farklılıklarla alakalı olanlar dışında, yaşlılarla gençler arasında önemli değişiklikler göstermez.

#### Cinsiyet farklılıkları:

Kadın ve erkeklerde yapılan ayrı analizler neticesinde levofloksasinin farmakokinetik özelliklerinde cinsiyetler arasında çok küçük marjinal farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu farkların klinik açıdan anlamlı olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi veriler tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel ve üreme/gelişme toksisitesini içeren geleneksel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir zarar saptamamıştır.

Levofloksasin sıçanlarda fertilité ya da üreme performansında bozukluğa yol açmamıştır ve fetüs üzerindeki tek etkisi maternal toksisiteye bağı olan gelişme geriliğidir.

Levofloksasin bakteri ya da memeli hücrelerinde gen mutasyonuna yol açmamıştır fakat Çinli hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* kromozom kırılmasına neden olmuştur. Bu etkiler topoizomeras II inhibisyonuna atfedilebilir. *İn vivo* testlerde (mikronükleus, kardeş kromatid değişimi, plansız DNA sentezi, dominant letal testler) genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Farelerde yürütölen çalışmalar levofloksasinin yalnızca çok yüksek dozlarda fototoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Levofloksasin fotomutajenite tayininde genotoksik potansiyel göstermemiştir ve bir fotokarsinojenite çalışmasında tümör gelişimini azaltmıştır.

Diğer florokinolonlar gibi levofloksasin sıçan ve köpeklerde kıkırdak üzerinde etki (soyulma ve boşluk oluşumu) göstermiştir. Bu etkiler genç hayvanlarda daha belirgin olmuştur.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür,  
Sodyum hidroksit  
Hidroklorik asit, (ad. pH= 4.8)  
Enjeksiyonluk su  
(Sodyum konsantrasyonu: 15,8 mmol (363 mg/100 mL)

### 6.2. Geçimsizlikler

TAVANİC , aşağıdaki infüzyon solüsyonları ile uyumludur:

% 0,9 sodyum klorür çözeltisi

% 5 dekstroz çözeltisi

% 2,5 dekstroz, Ringer çözeltisi içinde

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

TAVANİC, heparin veya alkali çözeltilerle (örn. sodyum hidrojen karbonat) karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz. Ambalajından çıkarıldıktan sonra oda ışığında dayanma süresi 3 gündür.

TAVANİC infüzyonluk çözelti herhangi bir bakteriyel kontaminasyonu önlemek için kauçuk tıpanın delinmesinden hemen sonra (3 saat içinde) kullanılmalıdır. İnfüzyon sırasında ışıktan korunmaya gerek yoktur.

Bu tıbbi ürün sadece tek kullanımlıktır.

Çözelti kullanılmadan önce gözle kontrol edilmelidir. Çözelti sadece berrak, yeşilimsi sarı bir çözelti ise ve pratik olarak partikül içermiyorsa kullanılmalıdır.

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

Kutuda, ağız kauçuk tıpa üzeri flipoff kapaklı asma tertibatı bulunan 1 adet renksiz cam flakonda 100 mL çözelti.

#### **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”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.  
Şişli-İstanbul

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

110/09

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

İlk ruhsat tarihi:15.05.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

25.12.2023