

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVOXİMED % 0.5 göz ve kulak damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml solüsyon:

Levofloksasin 5 mg

(5 mg levofloksasin'e eşdeğer 5.12 mg levofloksasin hemihidrat içerir)

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0.05 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz ve kulak damlası, çözelti.

Berrak, açık sarı ya da yeşilimsi-sarı renkli pratik olarak partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVOXİMED (Levofloksasin) % 0.5 göz ve kulak damlası, 1 yaş ve üzerindeki hastalarda duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu oküler enfeksiyonların tedavisinde; otitis eksterna, akut (akıntılı) ve kronik otitis media tedavisinde, cerrahi işlem öncesi ve sonrasında enfeksiyöz otit profilaksisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Oküler enfeksiyon tedavisi

Erişkinler ve 1 yaş ve üzerindeki hastalara tedavinin ilk iki gününde, doz günde sekiz kez (2 saatte bir) hasta göz veya gözlerin konjunktival kesesine 1 veya 2 damla LEVOXİMED damlatılır. Tedavinin 3. – 7. gün aralığında doz, günde 4 kez 4 saat ara ile damlatılmalıdır. Tedavi süresi, hastalığın şiddetine ve enfeksiyonun klinik ve bakteriyolojik gelişimine bağlıdır. Tedavi süresi genellikle 7 gündür.

Otolojik hastalıkların tedavisi

Otitis eksterna:

- Erişkinler: Hasta kulağa 7 gün boyunca günde 1 kez 10 damla LEVOXİMED damlatılır.
- 1 ve 12 yaş arası çocuklar: Hasta kulağa 7 gün boyunca günde 1 kez 5 damla LEVOXİMED damlatılır.

Kronik süperatif otitis media tedavisinde (kulak zarı perforasyonu ile):

- 12 yaş ve üzeri hastalar: Hasta kulağa 14 gün boyunca günde 2 kez 10 damla LEVOXİMED damlatılır.

Enfeksiyöz otit profilaksisinde:

- Profilaksi uygulanacak olan kulağa 10 gün boyunca günde 2 kez 5 damla LEVOXİMED damlatılır.

Uygulama şekli:

Göze uygulama:

Damlalık ucunun ve çözeltinin kirlenmesini önlemek için göz kapaklarına, gözün etrafına veya diğer yüzeylere şişenin damlalık ucu ile dokunulmamalıdır. Kullanılmadığı zamanlarda, şişe sıkıca kapatılır.

Diğer topikal oküler ürünlerle birlikte tedavi durumunda, birbirini takip eden uygulamalar arasında 15 dakika ara verilmelidir.

Kulağa uygulama:

Uygulama sırasında oluşabilecek baş dönmesini engellemek için, damlatılmadan önce şişe avuç içinde bir süre ısıtılmalıdır. Damlatılacak kulak yukarıda olacak şekilde baş eğilmeli ve uygulamadan sonra, ilacın kulağa penetrasyonunu sağlamak için 5 dakika süreyle aynı pozisyonda kalınmalıdır. Damlalığın kulağa, parmaklara veya başka bir yüzeye değdirilmemesine özen gösterilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

LEVOXİMED'in bu grup hastalarda çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Levofloksasinin 1 yaşın altındaki hastalarda kullanımı ile ilgili yeterli etkililik ve güvenlilik verisi bulunmadığından, bu hastalarda LEVOXİMED kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozaj ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Levofloksasin veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Diğer kinolonlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Gebelik ve laktasyon süresince kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bir deri döküntüsü veya herhangi bir aşırı duyarlılık bulgusu ilk görüldüğünde LEVOXİMED kullanımı bırakılmalıdır.

Sistemik kinolon tedavisi alan hastalarda, bazıları ilk dozu takiben, ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları bildirilmiştir. Bazı reaksiyonlara, kardiyovasküler kollaps, bilinç kaybı, deride yanma hissi, faringeal veya yüzde ödem, nefes darlığı, ürtiker ve kaşıntı eşlik etmiştir. Sadece birkaç hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü vardır. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar, gösterdiği kliniğe göre, epinefrin ve oksijen, intravenöz sıvılar, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, presör aminler ve hava yolunun kontrolü dahil diğer canlandırıcı önlemlerle derhal acil tedavi gerektirir.

Kinolon sınıfı bazı ilaçları sistemik olarak kullanan hastalar, direk güneş ışığına maruz kaldıklarında, aşırı güneş yanığı reaksiyonları gibi orta-ağır fototoksisite bulguları göstermişlerdir. Aşırı güneş ışığına maruz kalınmamalıdır. Fototoksisite oluşursa tedavi kesilmelidir.

Diğer antibakteriyel preparatlarda olduğu gibi levofloksasinin uzun süreli kullanımı mantar dahil duyarsız organizmaların gelişmesine sebep olabilir. Süperenfeksiyon görülürse uygun tedaviye başlanmalıdır.

LEVOXİMED, koruyucu olarak benzalkonyum klorür içermektedir ve iritasyona neden olabilir. Yumuşak kontakt lenslerde renk değişimine neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, hastalara LEVOXİMED uygulanması öncesi kontakt lenslerini çıkarmaları ve LEVOXİMED uygulamasından sonra, kontakt lenslerini takmadan önce 15 dakika beklemleri anlatılmalıdır.

Hastalara, oküler enfeksiyon varlığında kontakt lenslerini takmamaları tavsiye edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oftalmik levofloksasine özgü ilaç etkileşim incelemeleri henüz yapılmamıştır. Bununla beraber bazı kinolonların sistemik alınmasının teofilinin plazma konsantrasyonunu yükselttiği, kafein metabolizması ile etkileştiği, oral antikoagülanların, varfarin ve türevlerinin etkisini arttırdığı ve eş zamanlı levofloksasin alan hastalarda serum kreatininde geçici yükselmelere neden olduğu gösterilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara özgü özel bir uyarı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Levofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine yeterli çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir göz damlası kullanımında olduğu gibi, görmenin geçici bulanıklaşması veya diğer görme rahatsızlıkları nedeniyle, araba veya diğer makinelerin kullanımı etkilenebilir. Damlatma sırasında görme bulanıklığı olursa hasta, araba veya diğer makineleri kullanmadan önce görme netleşene kadar beklemelidir.

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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık görülen istenmeyen etkiler baş ağrısı ve tat bozukluğudur. Bu, hastaların yaklaşık %8-10'unda görülmektedir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat bozukluğu, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde rahatsızlık, beyaz çökelti (kornea ülserli hastalarda ve sık uygulama sonucu), yabancı cisim hissi, göz kapağında çapaklanma/kristallenme, konjunktival hiperemi, gözde kaşıntı, gözde yanma hissi.

Yaygın olmayan: Korneal lekelenme, keratopati/keratit, alerjik reaksiyonlar, göz kapağı ödemi, göz yaşarması, fotofobi, korneal infiltratlar, görmenin azalması, konjunktivada folikül görünümü, göz kapaklarında yapışma, kemozis, papiller konjunktivit, gözde ağrı, kuru göz sendromu, göz kapaklarında eritem.

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Dermatit

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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Topikal uygulamayı takiben, herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Topikal uygulama sırasında doz aşımında LEVOXİMED, ılık su ile yıkanarak göz(ler)den uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, antiinfektifler, diğer antiinfektifler

ATC Kodu: S01AE05

Levofloksasin, flurokinolon grubuna ait, oral, parenteral ve oftalmik olarak uygulanabilen geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır. Levofloksasin, kinolon antimikrobiyal ajanlar grubunda yer alan rasemik bir ilaç hammaddesi olan ofloksasinin L-izomeridir. Ofloksasinin antibakteriyel aktivitesi primer olarak L-izomerine bağlıdır. Diğer florokinolon antimikrobiyal ilaçlar gibi levofloksasin etkisini, deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu, transkripsiyon, onarım ve rekombinasyon için gerekli olan enzimlerden bakteriyel topoizomera IV ve DNA girazı (her ikisi de tip II topoizomera) inhibe ederek 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. Levofloksasin, gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmalar üzerinde geniş bir *in vitro* aktiviteye sahiptir ve genellikle bakterisidal konsantrasyonları, inhibitör konsantrasyonlarına eşit veya biraz daha yüksektir.

In vitro spontan mutasyonlara bağlı levofloksasin direnci nadiren meydana gelir (10^{-9} – 10^{-10} aralığında). Levofloksasinin hem *in vitro*'da hem de klinik enfeksiyonlarda, aşağıda yer alan mikroorganizmaların çok sayıda suşuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Levofloksasinin etkili olduğu mikroorganizmalar aşağıda belirtildiği şekildedir:

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

Gram negatif aerob bakteriler: *Acinetobacter baumannii*****, *Acinetobacter lwoffii***
*Acinetobacter anitratus****, *Citrobacter freundii*****, *Citrobacter diversus****, *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***, Neisseria gonorrhoeae****, Pseudomonas fluorescens***.

Anaerob bakteriler: Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus

Diğer: Chlamydia pneumoniae*, Chlamydia psittaci, Legionella pneumophila****, Mycoplasma pneumoniae*

*Klinik etkinlikleri klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır.

** Bu mikroorganizmalar için etkinlik 10'dan daha az enfeksiyon için çalışılmıştır. Bu mikroorganizmaların neden olduğu oftalmik enfeksiyonların tedavisinde, levofloksasinin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek için yapılmış yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Sistemik kırılma noktaları kullanılarak değerlendirildiğinde, bu mikroorganizmalar duyarlı olarak kabul edilir. Bununla birlikte, *in vitro* sistemik kırılma noktaları ve oftalmik etkinlik arasındaki korelasyon belirlenmemiştir. Bu mikroorganizmalar, konjunktival enfeksiyonların potansiyel tedavisinin değerlendirilmesinde sadece yol göstermeyi sağlar.

*** Levofloksasinin bu oküler patojenlerin suşlarına ($\geq 90\%$) karşı *in vitro*'da minimum inhibisyon konsantrasyonu 2µg/ml veya daha az (sistemik kırılma noktası)'dır.

Bakteriyel duyarlılık çalışmaları, levofloksasine dirençli olan çoğu mikroorganizmaların, diğer florokinolonlara da dirençli olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda, levofloksasine edinilmiş dirençli olan türlerin sıklığı düşük bulunmuştur.

Özel etki mekanizmasına bağlı olarak, levofloksasin ve beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozitler, tetrasiklinler, makrolidler, peptid antibiyotikler, sülfonamidler, trimetoprim ve nitrofuran türevleri gibi farklı kimyasal yapıları anti-bakteriyel bileşikler arasında çapraz direnç yoktur. Dolayısıyla, bu ilaçlara dirençli organizmalar levofloksasine duyarlı olabilirler. Buna ek olarak, bu ilaçlar levofloksasine dirençli bakterilere karşı etkili olabilir.

Randomize, çift kör, çok merkezli, kontrollü klinik çalışmada hastalar 5 gün tedavi edilmişlerdir. Levofloksasin final vizitte (6-10.gün) bakteriyel konjunktiviti olan hastaların

%79’unda klinik iyileşme sağlamıştır. Aynı klinik çalışmada enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların %90’ının eradike edildiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda topikal oküler uygulamayı takiben, levofloksasinin penetrasyonu mükemmeldir. Levofloksasinin topikal olarak uygulanmasından 4 ve 6 saat sonra erişilen gözyaşı filmi konsantrasyonu sırasıyla 17.0 ve 6.6 µg/ml’dir.

Dağılım:

Levofloksasin 5 mg/ml göz damlası ile 15 sağlıklı yetişkin üzerinde 15 gün süren çalışmada levofloksasinin plazmadaki konsantrasyonu değişik zamanlarda ölçülmüştür. Uygulamanın 1 saat sonrasında levofloksasinin plazma konsantrasyonu 1. günde 0.86 ng/ml iken, bu değer 15. günde 2.05 ng/ml seviyesine yükselmiştir. Günde 8 defa (2 saatte bir) olacak şekilde uygulamanın yapıldığı 4. günde en yüksek maksimum konsantrasyon olan 2.5 ng/ml seviyesine ulaşılmıştır. Levofloksasin’in maksimum konsantrasyonu uygulamanın 1. gününde 0.94 ng/ml iken, 15. günde 2.15 ng/ml seviyesine yükselmiştir. Bu değer levofloksasin’in standart oral dozunun binde biri kadardır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi, oral yoldan yüksek dozlarda uygulanan levofloksasin’in sıçan ve köpeklerin kıkırdak dokuları üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Kataraktogenik potansiyeli konusunda yeterli çalışma yapılmamıştır.

Hayvanlardaki görme bozuklukları ile ilgili elde yeterli veri bulunmamaktadır.

Üreme Toksisitesi:

Levofloksasin’in oral olarak 810 mg/kg/gün dozundan az olmak şartıyla sıçanlar üzerinde teratojenik bir etkisi yoktur. Levofloksasin tamamiyle absorbe olduğundan, kinetiği doğrusaldır. Tekli ve çoklu oral uygulamalar arasında farmakokinetik olarak bir fark

görülmemiştir. Sıçanlara 810 mg/kg/gün dozunun uygulanması sonucu ortaya çıkan sistemik etkiler, insanlarda her iki göze birden 2'şer damla LEVOXİMED 5 mg/ml göz damlası damlatılmasındaki etkilerin 50,000 katı kadardır. Tavşanlarda oral olarak 50 mg/kg/gün veya intravenöz olarak 25 mg/kg/gün dozlarındaki uygulamalar sonucu teratojenik bir etkiye rastlanmamıştır.

Levofloksasin ile sıçanlar üzerinde yürütülen fertilite çalışmalarında oral yüksek doz 360 mg/kg/gün uygulanması, insanlar üzerinde 8 oküler doz uygulanması sonucu oluşan plazma konsantrasyonundan 16,000 kat daha fazladır.

Genotoksisite:

Levofloksasin, bakteri ve memeli hücreleri üzerinde gen mutasyonuna neden olmamıştır, fakat in-vitro çalışmalarda 100 µg/ml üzeri dozlarda metabolik aktivasyonun yokluğunda hamster akciğer hücrelerinde kromozom anormalliklerine neden olmuştur. In-vivo testlerde herhangi bir genotoksik etkiye rastlanmamıştır.

Fototoksik Potansiyel:

Fareler üzerinde oral ve intravenöz olarak yapılan çalışmalarda, levofloksasin'in yüksek dozlarda fototoksik olduğu görülmüştür. Tüysüz hamster derisi üzerine uygulanan %3'lük oftalmik solüsyon, herhangi bir derialtı veya deriüstü fototoksik etkiye neden olmamıştır.

Karsinojenik Potansiyel:

2 yıl süre ile sıçanlar üzerinde vücut yüzey alanı baz alınarak en yüksek doz 100 mg/kg/gün olarak yapılan çalışmalarda levofloksasinin karsinojenik bir etkisi olmadığı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Benzalkonyum klorür

Sodyum hidroksit veya derişik hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli çalışma olmamasına rağmen LEVOXİMED başka bir ürünle birlikte kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Göz damlası çözeltisi, 5 ml nominal kapasitesi olan beyaz opak LDPE şişelerde, beyaz LDPE damlalık ile ambalajlanır ve emniyet halkalı, beyaz HDPE vidalı kapak ile kapatılır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,

Güneşli, Bağcılar, İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2015 / 498

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ