# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таваник 500 mg филмирани таблетки

Tavanic 500 mg film-coated tablets

# КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Таваник 500 mg съдържа 500 mg левофлоксацин (levofloxacin) като левофлоксацин хемихидрат.

# ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бледожълтеникаво-бели до червеникаво-бели филмирани таблетки с делителна черта. Таблетката може да бъде разделена на равни половини.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Таваник е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

* Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (вж. точка 4.4)
* Хроничен бактериален простатит
* Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

За долупосочените инфекции Таваник трябва да се използва само, когато употребата на антибактериални препарати, които обикновено се препоръчват за първоначално лечение на тези инфекции се смята за неподходяща.

* Остър бактериален синузит
* Остро обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит
* Придобита в обществото пневмония
* Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
* Неусложнен цистит (вж. точка 4.4)

Таваник може също да се използва за завършване на курса на лечение при пациенти, показали подобрение при начално лечение с интравенозен левофлоксацин.

Необходимо е да се вземат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални средства.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Таваник таблетки се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на предполагаемия патогенен причинител. Таваник таблетки могат също да се прилагат за завършване на курса на лечение при пациенти, които са показали подобрение при начално лечение с интравенозен левофлоксацин; поради биоеквивалентността на парентералната и пероралната форма, може да се прилага същата доза.

### Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Таваник:

*Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс >50 ml/min)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показание** | **Дневна дозова схема****(според тежестта)** | **Прдължителност на лечението**(според тежестта) |
| Остър бактериален синузит | 500 mg веднъж дневно | 10 -14 дни |
| Остро обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит | 500 mg веднъж дневно | 7 -10 дни |
| Придобита в обществото пневмония | 500 mg веднъж или два пъти дневно | 7-14 дни |
| Остър пиелонефрит | 500 mg веднъж дневно | 7-10 дни |
| Усложнени инфекции на уринарния тракт | 500 mg веднъж дневно | 7-14 дни |
| Неусложнен цистит | 250 mg веднъж дневно | 3 дни |
| Хроничен бактериален простатит | 500 mg веднъж дневно | 28 дни |
| Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани | 500 mg веднъж или два пъти дневно | 7-14 дни |
| Инхалационен антаркс | 500 mg веднъж дневно | 8 седмици |

*Специални популации*

Нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <50 ntl/min)

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Дозова схема** |
| **250 mg/24 h** | **500 mg/24 h** | **500 mg/12 h** |
| **Креатининов клирънс** | *Първа доза:* 250 mg | *Първа доза:* 500 mg | *Първа доза: 500* mg |
| 50-20 ml/min | *След това:* 125 mg/24 h | *След това:* 250 mg/24 h | *След това:* 250 mg/12 h |
| 19-10 ml/min | *След това:* 125 mg/48 h | *След това:* 125 mg/24 h | *След това:*125 mg/12 h |
| <10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД)1 | *След това:* 125 mg/48 h | *След това:* 125 mg/24 h | *След това:*125 mg/24 h |

1Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).

Нарушена чернодробна функция

Не се налага корекция на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значима степен от черния дроб и се екскретира основно чрез бъбреците.

Популация в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако не съществуват данни за нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4 „Тендинит и руптури на сухожилията” и „Удължаване на QT интервала”).

Педиатрична популация

Таваник е противопоказан при деца и юноши (вж. точка 4.3).

### Начин на приложение

Таваник таблетки трябва да се поглъщат без да се разтрошават и с достатъчно количество течност. Могат да се разделят по делителната черта за адаптиране на дозата. Таблетките могат да се приемат по време на хранене или между храненията. Таваник таблетки трябва да се приемат поне два часа преди или след приложението на железни соли, цинкови соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (само комбинации на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буфериращи средства), и сукралфат, тъй като може да настъпи намаляване на абсорбцията му (вж. точка 4.5).

## 4.3. Противопоказания

Левофлоксацин таблетки не трябва да се прилагат:

* при пациенти, свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони, или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
* при пациенти с епилепсия,
* при пациенти с анамнеза за нарушения на сухожилията, свързани с приложение на флуорохинолони,
* при деца или юноши,
* по време на бременност,
* при кърмачки.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на левофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото, когато са използвали хинолони или флуорохинолони съдържащи продукти (вж. точка 4.8). Лечение при тези пациенти с левофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на ползата/риска (вж. точка 4.3)

### *Риск за резистентност*

Много вероятно е метицилин-резистентни S. *aureus* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Поради това левофлоксацин не се препоръчва за лечението на известни или подозирани инфекции с MRSA, освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо левофлоксацин (и препоръчваните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA са счетени за неподходящи).

Левофлоксацин може да се прилага за лечение на остър бактериален синузит и остро обостряне на хроничен бронхит, когато тези инфекции са правилно диагностицирани.

Резистентността спрямо флуорохинолони на *Е. coli -* най-честия патоген, свързан с инфекции на уринарния тракт - варира в Европейския съюз. Предписващите трябва да вземат предвид локално преобладаващата резистентност спрямо флуорохинолони при *Е. Coli.*

Инхалационен антракс: Приложението при хора се основава на данни за чувствителността *in vitro* на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни при животни, заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се реферират към националните и/или международни консенсусни документи относно лечението на антракс.

### *Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции*

Докладвани са много редки случаи на продължителни (месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции засягащи различни, понякога множество системи на организма (мускулоскелетна, нервна, психична и сетива) при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и съществуващите рискови фактори. Употребата на левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция и пациентите трябва да бъдат посъветване да се свържат с лекаря, изписал лекарството за съвет.

### *Тендинит и руптури на сухожилилията*

Тендинит и скъсване на сухожилията (особено но не само на Ахилесовото сухожилие), понякога двустранно, може да настъпи в рамките на 48 часа от началото на лечението с хинолони и флуорохинолони и е съобщавано да се появи дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилията е повишен при по- възрастни пациенти, при пациенти с бъбречно увреждане, при пациенти с трансплантирани солидни органи, при пациенти, приемащи дневни дози от 1 000 mg и при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди. Затова, едновременната употреба на кортикостероиди трябва да се избягва. При първи признак на тендинит (напр. болезнен оток, възпаление) лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати и да се има предвид алтернативна терапия. Засегнатия крайник (крайници) трябва да се третира подходящо (например имобилизация).

Кортикостероиди не трябва да се използват, ако се появят признаци на тендопатия.

### *Заболявания свързани с Clostridium difficile*

Диария, особено ако е тежка, продължителна и/или кървава, по време на или след лечение с левофлоксацин (включително няколко седмици след лечението), може да бъде симптоматична за заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест- от леко до животозастрашаващо, най-тежката форма на което е псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Ето защо е важно да се вземе предвид тази диагноза при пациенти, които развиват тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако има съмнение или се потвърди CDAD, левофлоксацин трябва да се спре незабавно и веднага да се започне подходящо лечение. Лекарствени продукти, подтискащи перисталтиката са противопоказани при тази клинична ситуация.

### *Пациенти предразположени към припадъци*

Хинолоните могат да снижат прага на припадъци и могат да предизвикат припадък Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и, както и другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти предразположени към припадъци или на съпътстващо лечение с активни веществам, като

снижават церебралния праг на припадъци, като теофилин (вж, точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати.

### *Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа*

Пациенти с латентен или изявен дефект на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназната активност, могат да проявят склонност към хемолитични реакции, когато са лекувани с хинолонови антибактериални средства. Поради това, ако левофлоксацин се използва при такива пациенти, трябва да се следи за евентуална поява на хемолиза.

### *Пациенти с бъбречни увреждания*

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на Таваник трябва да бъде коригирана при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

### *Реакции на свръхчувствителност*

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (т.е. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога последващи първоначалната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с техния лекар или с лекар от спешна помощ, който да инициира подходящи спешни действия.

### *Тежки кожни нежелани реакции*

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително токсична епидермална некролиза (TEN: известен също като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които биха могли да бъдат животозастрашаващи или фатални, са съобщени с левофлоксацин (вж. точка 4.8). По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, левофлоксацин трябва незабавно да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN или DRESS с употребата на левофлоксацин, лечението с левофлоксацин не трябва да се рестартира при този пациент по никое време.

### *Дисгликемия*

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия така и хипергликемия, възникващи по-често при пациенти в старческа възраст, обикновено при пациенти с диабет, приемащи съпътстващо лечение с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Лечението с Таваник трябва да се спре незабавно, ако пациентът съобщи за нарушение на кръвната захар и трябва да се има предвид алтернативна антибактериална терапия с нефлуорохинолони.

### *Предпазване от фоточувствителност*

При левофлоксацин е съобщавана фоточувствителност (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението и 48 часа след прекратяването му, с цел предпазване от фоточувствителност.

### *Пациенти, лекувани с витамин К антагонисти*

Поради възможното повишаване на коагулационите тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонисти (напр. варфарин), е необходимо проследяване на коагулационните тестове, когато тези лекарства са прилагани едновременно (вж. точка 4.5).

### *Психотични реакции*

Съобщавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога само след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно при първите знаци и симптоми на тези реакции и пациентите трябва да се посъветват да се свържат с лекаря, изписал лечението за съвет. Трябва да се има предвид алтернативна терапия с нефлуорохинолони и да се предприемат подходящи мерки.

### *Удължаване на QT интервала*

Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолони, включително левофлоксацин се прилагат при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

* синдром на вроден удължен QT
* едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици)
* некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
* сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия)

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни спрямо лекарства, удължаващи QTc. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези популации се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин.

(вж. точки 4.2 *Пациенти в старческа възраст,* 4.5, 4.8 и 4.9).

### *Периферна невропатия*

Случаи на сензорна полиневропатия и периферна сензорна моторна полиневропатия, които водят до парестезия, хипоестезия, дизестезия или слабост са съобщавани при пациенти, приемащи хинолони или флуорохинолони. Пациентите на лечение с левофлоксацин трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението си, ако се появят симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, скованост, или слабост, за превенция развитието на потенциални необратими състояния (вж. точка 4.8).

### *Хепатобилиарни нарушения*

Съобщавани са случаи *на* чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност при левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да спрат лечението и да се свържат с лекаря си, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

### *Обостряне на миастения гравис*

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат невромускулно блокиращо действие и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи смърт и необходимост от поддържане на дишането, са съобщавани при флуорохинолони, използвани при пациенти с миастения гравис. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза за миастения гравис.

### *Зрителни нарушения*

Ако зрението бъде увредено или възникнат някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да сепроведе консултация с очен специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

### *Суперинфекция*

Приложението на левофлоксацин, особено продължителното, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Трябва да се предприемат подходящи мерки, ако настъпи суперинфекция по време на терапията.

### *Промени в лабораторните изследвания*

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, установяването на опиати в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо да се потвърди положителния резултат за опиати с по-специфичен метод.

Левофлоксацин може да потисне растежа на Mycobacterium tuberculosis и поради това, може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологичната диагноза на туберколоза.

### *Аневризма и дисекация на аортата*

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата след прием на флуорохинолони, особено при по-възрастната популация.

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи към аневризма и дисекация на аортата (напр. синдром на Marfan, васкуларен синдром на Ehlers-Danlos, артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, болест на Behcet, хипертония, известна атеросклероза).

В случай на внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Ефекти на други лекарствени продукти върху Таваник*

*Железни соли, цинкови соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди, диданозин*

Абсорбцията на левофлоксацин е значително намалена, когато Таваник таблетки се прилага едновременно с железни соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин *(само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържагци буфериращи средства).* Изглежда, че едновременното приложение на флурохинолони с мултивитамини, съдържащи цинк, намалява тяхната перорална абсорбция. Препоръчва се препаратите, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли, или магнезий-, или алуминий-съдържащи антиациди, или диданозин *(само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буфериращи средства)* не трябва да бъдат приемани до 2 часа преди или след приложението на Таваник таблетки (вж. точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

*Сукралфат*

Бионаличността на Таваник таблетки се намалява значително, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентите трябва да приемат и сукралфат, и Таваник, най-добре е да приемат сукралфат 2 часа след приложението на Таваник таблетки (вж. точка 4.2)

*Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства.*

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин е теофицин в

клинично проучване. Въпреки това може да настъпи изразено понижаване на церебралния праг на припадъци при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други средства, които снижават прага на припадъци. Концентрацията на левофлоксацин е около 13% по-висока в присъствието на фенбуфен, отколкото при самостоятелното му приложение.

*Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се намалява от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се случва тъй като двете лекарства са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това при изпитваните дози в проучването, малко вероятно е статистически значимите кинетични разлики да са от клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на левофлоксацин с лекарства, засягащи бъречната тубулна секреция като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречни увреждания.

*Друга съществена информация*

Клинични фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не е засегната в клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага заедно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефекти на Таваник върху други лекарствени продукти

*Циклоспорин*

Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33%, когато се прилага с левофлоксацин.

*Витамин К антагонисти*

Съобщавани са повишени стойности при коагулационни тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, при пациенти лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонист (напр. варфарин). Поради това коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани при пациенти, лекувани с витамин К антагонисти (вж. точка 4.4).

*Лекарства, удължаващи QT интервала*

Левофлоксацин, както другите хинолони, трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно,че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4 удължаване на QT интервала).

*Друга съществена информация*

В проучване за фармакокинетични взаимодействия, левофлоксацин не засяга фармакокинетиката на теофилин (който е тестов субстрат за CYP1А2), което показва че левофлоксацин не е CYP1A2 инхибитор.

Други форми на взаимодействия

*Храна*

Няма клинично значимо взаимодействие с храна. Затова Таваник таблетки могат да се прилагат независимо от приема на храна.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Въпреки това поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точка 4.3 и 5.3).

### Кърмене

Таваник е противопоказан при жени, които кърмят. Няма достатъчно информация за екскрецията на левофлоксацин в кърмата, въпреки че останалите флуорохинолони се екскретират в кърмата. Поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин таблетки не трябва да се прилага при кърмачки (вж. точки 4.3 и 5.3).

### Фертилитет

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивните способности при плъхове.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани лекарствени реакции (напр. замайване/вертиго, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и да реагират, поради което е възможно да възникне опасност в ситуации, при които тези способности са от особена важност (напр. шофиране или работа с машини).

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти, както и продължителен постмаркетингов опит.

Честотите в таблицата са дефинирани съобразно следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥ 1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Чести (>1/100 до****<1/10)** | **Нечести (>1/1 000 до <1/100)** | **Редки (>1/10 000 до <1/1000)** | **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| Инфекции и инфестации |  | Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида Патогенна резистентност |  |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | ЛевкопенияЕозинофилия | Тромбоцитопения Неутропения | Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия |
| Нарушения на имунната система |  |  | АнгиоедемСвръхчувствителнос т(вж. точка 4.4) | Анафилактичен шока Анафилактоиден шока(вж.точка 4.4) |
| Нарушения на метаболизма и храненето |  | Анорексия | Хипогликемия, особено при пациенти с диабет Хипогликемичнакома(вж. точка 4.4) | Хипергликемия (вж. точка 4.4) |
| Психични нарушения\* | Безсъние | Тревожност Състояние на обърканост Нервност | Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари Делириум | Психотични нарушения със самозастрашаващ о поведение, включващи суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4) |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Чести (>1/100 до <1/10)** | **Нечести (>1/1000 до <1/100)** | **Редки (>1/10 000 до <1/1000)** | **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| Нарушения на нервната система\* | Главоболие, Замаяност | СънливостТремор Дисгеузия | Конвулсия (вж. точки 43 и 4.4) Парестезия Нарушение на паметта | Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Доброкачествена вътречерепна хипертония |
| Нарушения на очите\* |  |  | Зрителни смущения като замъглено зрение (вж. точка 4.4) | Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит |
| Нарушения на ухото и лабиринта\* |  | Световъртеж | Тинитус | Загуба на слуха Нарушен слух |
| Сърдечни нарушения |  |  | Тахикардия Палпитации | Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест. Камерна аритмия и torsade de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT)Удължен QT в електрокардиогра ма (вж. точки 4.4 и 4.9) |
| Съдови нарушения | *Само за iv форма:* Флебит |  | Хипотония |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Снстемо-органен клас** | **Чести (>1/100 до <1/10)** | **Нечестн (>1/1000 до****<1/100)** | **Редки (>1/10 000 до <1/1000)** | **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |  | Диспнея |  | БронхоспазъмАлергичен пневмонит |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария, Повръщане Гадене | Абдоминална болка Диспепсия Флатуленция Констипация |  | Диария- хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псвдомембранозе н колит (вж. точка 4.4) Панкреатит |
| Хепато-билиарни нарушения | Повишени чернодробн и ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT) | Повишен билирубин в кръвта |  | Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкань |  | Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксиран лекарствен обрив | Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-JohnsonЕритема мултиформе Реакции на фоточувствителн ост (вж. точка 4.4) ЛевкоцитоклазиченваекулитСтоматит |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо-органен** **клас** | **Чести (>1/100 до****<1/10)** | **Нечести (>1/1000 до****<1/100)** | **Редки (>1/10 000 до <1/1000)** | **С неизвестна честота (от наличните данннне може да бъде направена оценка)** |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан\* |  | АртралгияМиалгия | Сухожилни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.4) включително тендинит (напр. на ахилесовото сухожилие) Мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4) | Рабдомиолиза Руптура на сухожилие (напр.на ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Мускулна руптура Артрит |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  | Повишен креатинин в кръвта | Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради интерстициален нефрит) |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение\* | *Само за iv форма:*Реакции намястото на инфузия (болка, зачервяване ) | Астения | Пирексия | Болка (включително болка в гърба, гръдния кош и крайниците) |

а Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

ь кожно-лигавични реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флурохинолони включват:

* Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

\*Много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога множество системо-органни класове или сетива (включително реакции като тендинит, руптура на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии, депресия, умора, нарушения на паметта, нарушения на съня и нарушения на слуха, зрението, вкуса и обонянието) са били докладвани във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи независимо от съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарственияпродукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всякаподозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул.Дамян Груев №

8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Според токсикологичните проучвания при животни или клинично-фармакологичните проучвания, проведени със супратерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране на Таваник таблетки са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяност, нарушено съзнание и конвулсивни припадъци, удължаване на QT интервала, както и стомашно-чревни реакции като гадене и лигавични ерозии.

Ефекти върху ЦНС, включващи състояние на обърканост, конвулсии, халюцинации и тремор са наблюдавани при постмаркетинговия опит.

В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се предприеме ЕКГ мониториране, поради възможността за удължаване на QT интервала. Могат да бъдат прилагани антиациди за предпазване на стомашната лигавица. Хемодиализа, включително перитонеална диализа и НАПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални хинолони, флуорохинолони

АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от клас флуорохинолони и е S (-) енантиомерът на рацемичното активно вещество офлоксацин.

### *Механизъм на действие*

Като флуорохинолоново антибактериално средство, левофлоксацин действа върху комплекса ДНК-ДНК гираза и топоизомераза IV.

*Връзка фармакокинетика/ фармакодинамика*

Степента на бактериална активност на левофлоксацин зависи от съотношението между максималната концентрация в серума (С max) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибираща концентрация (MIC).

### *Механизъм на резистентност*

Резистентност към левофлоксацин се придобива чрез поетапен процес на мутации в таргетните места и на двете топоизомерази тип II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa)* и механизми за ефлукс, могат също да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин.

Наблюдава се кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие, като цяло няма кръстосана резистентност между левофлексацин

и други класове антибактериални средства.

### *Гранични стойности*

Препоръките на EUCAST за граничните стойности на MIC за левофлоксацин, разделящ чувствителните от интермедиерно чувствителните микроорганизми и интермедиерно чувствителните от резистентните микроорганизми, са представени по-долу в таблицата за тестване на MIC (mg/1).

Клинични MIC гранични стойности на EUCAST за левофлоксацин (версия 2.0, 2012-01-01):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Патоген** | **Чувствителен** | **Резистентен** |
| Enterobacteriacae | ≤1 mg/1 | >2 mg/l |
| *Pseudomonas spp.* | ≤1 mg/1 | >2 mg/1 |
| *Acinetobacter spp.* | ≤1 mg/1 | >2 mg/1 |
| *Staphylococcus spp.* | ≤1 mg/1 | >2 *mg/l* |
| *S. pneumoniae1* | ≤2 mg/1 | >2 mg/l |
| *Streptococcus А, В, C, G* | ≤1 mg/1 | >2 mg/l |
| *H. influenzae 2,3* | ≤1 mg/1 | >1 mg/l |
| *M. catarrhalis 3* | ≤1 mg/1 | >1 mg/l |
| Видово несвързани гранични стойности4 | ≤1 mg/1 | >2 mg/1 |
| 1. Граничните стойности за левофлоксацин се отнасят до терапия с висока доза.
2. Резистентност при ниски нива на флуорохинолони (ципрофлоксацин MIC 0.12-0.5 mg/1) може да настъпи, но няма доказателство, че тази резистентност е от клинично значение при инфекции на респираторния тракт с *Н. influenzae.*
3. Щамове с MIC стойности над граничните стойности за чувствителност са много

редки или не са съобщавани все още. Тестовете за идентичност и антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да се изпрати до референтна лаборатория. Докато няма доказателство относно клиничния отговор за потвърдени изолати с MIC над настоящите гранични стойности за резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни.1. Граничните стойности са приложими за перорална доза от 500 mg х 1 до 500 mg х 2 и интравенозна доза от 500 mg х 1 до 500 mg х 2.
 |

Преобладаващата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертна консултация, когато местната преобладаваща резистентност е такава, че приложението на средството поне при някои видове инфекции, е под въпрос.

|  |
| --- |
| **Обичайно чувствителни видове*****Аеробни Грам-положителни бактерии*** |
| *Bacillus anthracis**Staphylococcus aureus метицилин чувствителни* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococci, group C and G**Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* |
| ***Аеробни Грам-отрицателни бактерии***Eikenella corrodensHaemophilus influenzaeHaemophilus para-influenzaeKlebsiella oxytoca Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida Proteus vulgaris Providencia rettgeri |
| ***Анаеробни бактерии****Peptostreptococcus****Други****Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Chlamydia trachomatis* *Legionella pneumophila* *Mycoplasma pneumoniae* *Mycoplasma hominis**Ureaplasma urealyticum* |
| **Видове, при конто придобитата резистентност може да се окаже проблем*****Аеробни Грам-положителни бактерии****Enterococcus faecalis**Staphylococcus aureus* метицилин резистентни\*Коагулаза негативен *Staphylococcus spp****Аеробни Грам-отрицателни бактерии****Acinetobacter baumannii**Citrobacterfreundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli**Klebsiella pneumoniae**Morganella morganii**Proteus mirabilis**Providencia stuartii**Pseudomonas aeruginosa**Serratia marcescens****Анаеробни бактерии****Bacteroides fragilis***Наследствено резистентни щамове*****Аеробни Грам-положителни бактерии****Enterococcus faecium* |

# Много е вероятно метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Перорално приложения левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно и достига пик на плазмената концентрация до 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 - 100%.

Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Условия на стационарно състояние се достигат до 48 часа след схема на прилагане 500 mg веднъж или два пъти дневно.

### Разпределение

Приблизително 30 - 40% от левофлоксацин се свързват със серумните протеини.

Средният обем *на* разпределение на левофлоксацин е приблизително 1001 след еднократна и многократни дози от 500 mg, и показва широко разпределение в телесните тъкани.

### Проникване в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин прониква *в* бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), тъканта на простатата и урината. Обаче, левофлоксацин има незначително проникване в гръбначно­мозъчната течност.

### Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен като метаболитите са дезметил- левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити представляват <5% от дозата и се екскретират в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не претърпява хирална инверсия.

### Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение на левофлоксацин, той се елиминира относително бавно от плазмата (t1/2 : 6 - 8 h). Екскрецията е предимно чрез бъбреците (>85% от приложената доза).

Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след единична доза от 500 mg е 175 +/-29,2 ml/мин.

Няма големи разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага взаимозаменяемост на пероралния и интравенозния път.

### Линейност

Левофлоксацин притежава линейна фармакокинетика в диапазон от 50 до 1 000 mg.

### Специални популации

*Пациенти е бъбречна недостатъчност*

Фармакокинетиката на левофлоксацин се засяга при бъбречно увреждане. При намаляване на бъбречната функция, бъбречното елиминиране и клирънс намаляват, елиминационният полуживот се удължава, както е показано в таблицата по-долу:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след единична перорална доза от 500 mg

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Clcr *[ml/min]* | <20 | 20-49 | 50-80 |
| C1r [ml/min] | 13 | 26 | 57 |
| t1/2 [h] | 35 | 27 | 9 |

*Пациенти е старческа възраст*

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в

старческа възраст, освен тези свързани с разлики в креатининовия клирънс.

*Полови разлики*

Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма данни тези полови разлики да са от клинично значение.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност на единична доза и при многократно прилагане, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Левофлоксацин не предизвиква нарушение на фертилитета или репродуктивната способност при плъхове и неговият единствен ефект върху плода е забавено съзряване вследствие на токсичност при майката.

Левофлоксацин не индуцира гении мутации в бактериални клетки или клетки на бозайници, но индуцира хромозомни аберации в белодробни клетки от китайски хамстер *in vitro.* Тези ефекти може да се дължат на инхибирането на топоизомераза II. *In vivo* тестове (микронуклеарни, размяна на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват никакъв генотоксичен потенциал.

Проучвания при мишки показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при теста за фотомутагенност и намалява туморното развитие при проучване за фотоканцерогенност.

Както при другите флуорохинолони, левофлоксацин показва ефекти върху хрущялите (отлепване и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при млади животни.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

САНОФИ- БЪЛГАРИЯ ЕООД,

бул. ” Цариградско шосе” 90,

София 1784

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020443

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04.06.2002 г.

Дата на последно подновяване: 18.09.2007 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31 октомври 2019 г.