ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20020773
Разрешение № BG/MA/MP - 73257 27-10-2026
Одобрение № /

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таваник 500 mg филмирани таблетки
Tavanic 500 mg film-coated tablets

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 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 пикочните пътища (вж. точка 4.4)
- Хроничен бактериален простатит
- Антракс при вдишване: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

За по-долу посочените 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
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит
- Пневмония, придобита в обществото
- 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.
Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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
Бактериално обостряне на хронична обструктивна белодробна болест вкл. бронхит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Пневмония, придобита в обществото	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
Антракс при вдишване	500 mg веднъж дневно	8 седмици

Специални популации

Нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤50 ml/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

[1]Не 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 при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с левофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

Риск от 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 обостряне на хроничен бронхит, когато тези инфекции са правилно диагностицирани.

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

Антракс при вдишване: 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

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган, при пациенти, получаващи дневни дози по 1000 mg левофлоксацин и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва. При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

Енцефалопатия и миоклонус

Съобщавани са случаи на енцефалопатия и миоклонус при пациенти, приемащи левофлоксацин (вж. точки 4.8 и 4.9). Рискът от енцефалопатия и миоклонус се повишава при по-възрастни пациенти и при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата на левофлоксацин не се коригира според креатининовия клирънс или при пациенти с предшестващи нарушения на централната нервна система. Ако се подозира енцефалопатия и/или миоклонус, свързани с левофлоксацин, трябва да се обмисли прекратяване на приема на левофлоксацин и да се започне подходящо лечение.

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, потискащи перисталтиката, са противопоказани при тази клинична ситуация.

Пациенти, предразположени към припадъци

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

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 началната 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), включващи токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и ексфолиативен дерматит, които може да са животозастрашаващи или с летален изход, се съобщават във връзка с употребата на левофлоксацин (вж. точка 4.8). При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на левофлоксацин трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN, DRESS, AGEP или ексфолиативен дерматит при употребата на левофлоксацин, лечението с левофлоксацин не трябва да се започва отново при този пациент.

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).

Психични реакции

Съобщавани са психични 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 първи признаци и симптоми на тези реакции, и пациентът трябва да бъде посъветван да се свърже с предписващия лекар за съвет. Трябва да се обмисли алтернативна нефлуорохинолонова антибактериална терапия и да се приложат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психично заболяване.

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 антиаритмични, 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

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите, които приемат левофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване (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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

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 се проведе 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 положителният 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 туберкулоза.

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони.
Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Следователно 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 вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан като синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително

- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения като артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит или известна атеросклероза или синдром на Sjögren) или допълнително

- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

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

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, нова поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Остър панкреатит

При пациенти, приемащи левофлоксацин, може да се наблюдава остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит. Пациентите, които имат гадене, неразположение, коремен дискомфорт, остра коремна болка или повръщане, трябва да бъдат подложени на незабавна медицинска оценка. Ако се подозира остър панкреатит, употребата на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди, употребата на левофлоксацин не трябва да се започва отново. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за панкреатит (вж. точка 4.8).

Нарушения на кръвта

Костномозъчна недостатъчност, включително левкопения, неутропения, панцитопения, хемолитична анемия, тромбоцитопения, апластична анемия или агранулоцитоза, може да се развие по време на лечението с левофлоксацин (вж. точка 4.8). При съмнение за някое от тези нарушения на кръвта трябва да се следи кръвната картина. В случай на абнормни резултати, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с левофлоксацин.

Натрий

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

<u>Ефекти на други лекарствени продукти върху Таваник</u>

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-съдържащи буфериращи средства)*. Изглежда, че едновременното приложение на флуорохинолони 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 с теофилин 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 бъбречната 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 антиаритмични, 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 CYP1A2), 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

Таваник повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани лекарствени реакции като енцефалопатия, 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.

Таблица с нежелани реакции

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**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		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения	Костномозъчна недостатъчност, включително апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, удължено протромбиново време
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок[a] Анафилактоиден шок[a](вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)	Хипергликемия (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари Делириум	Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включващи суицидни мисли или опит за самоубийство (вж. точка 4.4) Мания Паник атака

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замаяност	Сънливост Тремор Дисгуезия	Конвулсия (вж. точки 4.3 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 Миоклонус Невралгия Енцефалопатия
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 слух Нарушен слух
Сърдечни нарушения**			Тахикардия Палпитации	Вентрикуларна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест Вентрикуларна аритмия и torsade de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), удължен на QT в електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	*Само за iv форма:* Флебит		Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
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 псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит (вж. точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения	Повишени чернодробни 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 тъкан [6]		Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция	Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакция на фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит Хиперпигментация на кожата Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4) Ексфолиативен дерматит (вж. точка 4.4)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	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)	Бъбречна тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	*Само за iv форма:* Реакции на мястото 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.
[б] кожно-лигавични реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флуорохинолони включват:
- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системо-органни класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезия и невралгия, умора, психични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, пристъпи на паника, депресия и суицидни мисли), нарушение на паметта и концентрацията, и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

** При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: 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 и признаци на енцефалопатия, включващи състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, халюцинации и тремор са наблюдавани при постмаркетинговия опит. Съществува по-висок риск от енцефалопатия след предозиране, особено при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно увреждане.

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 (C 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 левофлоксацин и другите класове антибактериални средства.

Гранични стойности

Препоръките на EUCAST за граничните стойности на MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от чувствителните организми с повишена експозиция и чувствителните с повишена експозиция от резистентните организми, са представени по-долу в таблицата за тестване на MIC (mg/l).

Клинични MIC гранични стойности на EUCAST за левофлоксацин (версия 10.0; 2020-01-01):

Патоген	**Чувствителен**	**Резистентен**
Enterobacterales	≤ 0,5mg/l	>1 mg/l
Pseudomonas spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Acinetobacter spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Staphylococcus aureus Coagulase-negative staphylococci	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Enterococcus spp.[1]	≤4 mg/l	>4 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus groups A, B, C and G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
Helicobacter pylori	≤1 mg/l	>1 mg/l
Aerococcus sanguinicola and *urinae*[2]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Aeromonas spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
ФК-ФД (Несвързани с видовете) гранични стойности	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

1: само при неусложнени инфекции на уринарния тракт
2: Чувствителността може да бъде изведена от чувствителността към ципрофлоксацин

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 corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella 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 които 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
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Анаеробни бактерии4
Bacteroides fragilis

Наследствено резистентни щамове

<u>Аеробни Грам-положителни бактерии</u> *Enterococcus faecium*

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

5.2 Фармакокинетични свойства

<u>Абсорбция</u>

При перорално приложение 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.

<u>Разпределение</u>

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

Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократна и многократни дози от 500 mg, и показва широко разпределение в телесните тъкани.

<u>Проникване в тъканите и телесните течности</u>

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 гръбначно-мозъчната течност.

<u>Биотрансформация</u>

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.

<u>Елиминиране</u>

След перорално и интравенозно приложение на левофлоксацин, той се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{½}$: 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 с 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

Cl_{cr} [ml/min]	<20	20 - 49	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Пациенти в 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 генни 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.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таваник 500 mg филмирани таблетки съдържа следните помощни вещества за маса на таблетката 630 mg:

Таблетно ядро:
Кросповидон
Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Натриев стеарил фумарат

Покритие на таблетката:
Хипромелоза
Титанов диоксид E 171
Талк
Макрогол
Жълт железен оксид E 172
Червен железен оксид E 172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/ алуминиеви блистери, съдържащи филмирани таблетки.

Опаковки с 500 mg таблетки: 1, 5, 7, 10, 14, 50, 200 и 500, предлагани на пазара.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Делителната черта позволява адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.
Както при всички лекарства, неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания за опазване на околната среда.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8 НОМЕР(А) 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: 31.07.2012 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12 октомври 2026