

## 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 уринарния тракт (вж. точка 4.4)
- Хроничен бактериален простатит
- Инхалационен антаркс: 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 синусит
- Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит
- 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:

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220443
Разрешение №	B6/M/M/K-53808
Образение №	23.03.2021



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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта)	Продължителност на лечението (според тежестта)
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10-14 дни
Бактериално 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 ml/min)*

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

<sup>1</sup> Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата 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“ „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 антиацитиди или диданозин (само комбинации на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи 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 препоръчаните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA са счети за неподходящи).

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

Резистентността спрямо флуорохинолони на *E. 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 *E. 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 съпътстващи рисков фактори. Употребата на левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция и пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря, изписал лекарството за съвет.



#### *Тендинит и руптури на сухожилията*

Тендинит и скъсване на сухожилията (особено на Ахилесовото сухожилие), понякога двустранно, може да настъпи в рамките на 48 часа от началото на лечението с хинолони и флуорохинолони и е съобщавано до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилията е повишен при по-възрастни с бъбречно увреждане, при пациенти с трансплантирани солидни органи, при пациенти, приемащи дневни дози от 1 000 mg и при пациенти, използващи едновременно 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. Засегнатият крайник (крайници) трябва да се третира подходящо (тоест 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 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*

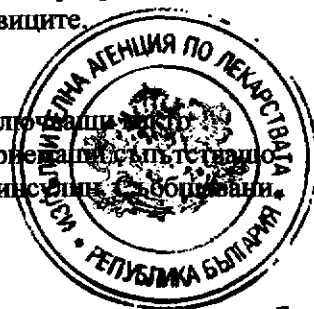
Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (т.е. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога последващи началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с техния лекар или с лекар от спешна помощ, който да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

#### *Тежки булзни реакции*

Случаи на тежки булзни кожни реакции, като например синдром на *Stevens Johnson* или токсична епидермална некролиза, са съобщавани при левофлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обръщат незабавно към техния лекар, преди да продължат лечението, ако настъпят реакции от страна на кожата и/или лигавиците.

#### *Дисгликемия*

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия така и хипергликемия, обикновено при пациенти с диабет, приемащи хипогликемично 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).

#### *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 коагулационните тестове (PT/INR) и/или кръвене 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 и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психотично 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 антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици)
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагниемия)
- 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*

Периферна сензорна невропатия и периферна сензорна моторна невропатия, които водят до парестезия, хипоестезия, дизестезия или слабост са съобщавани при пациенти, приемащи хинолони и 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 развият 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 пациента с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи смърт и необходимост



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 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 туберкулоза.

#### *Аневризма и дисекция на аортата*

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция 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 и при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи към аневризма и дисекция 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 на 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-съдържащи буферизиращи 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 буферизиращи 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 (виж 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) (виж 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. Проведените в 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. замаяване/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).

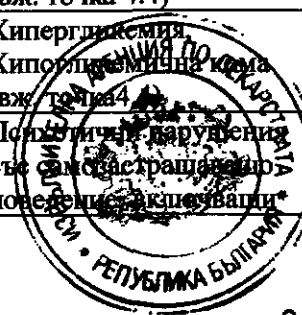
### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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 ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $\leq 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1\ 000$ ), много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

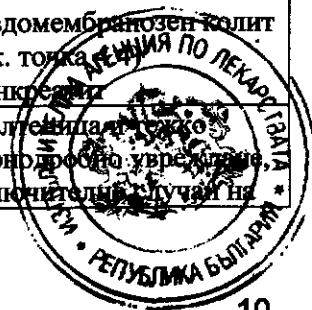
В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и паразитози		Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида Патогенна резистентност		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения	Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок <sup>a</sup> Анафилактоиден шок <sup>a</sup> (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)	Хипергликемия Хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост	Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя)	Порочни нарушения със самоубийствени поведени и актуални





		Нервност	Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари	суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система*	Главоболие, Замаяност	Сънливост Тремор Дисгеузия	Конвулсия (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия	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	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	<i>Само за iv</i> <i>форма:</i> Флебит		Хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастенални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Повръщане Гадене	Абдоминална болка Диспепсия Флатуленция Констипация		Диария-хеморагична, която в много редки случай може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит
Хепато- билиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница, която чернодробно увреждане, включително случаи на



	(ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)			фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <sup>b</sup>		Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит
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)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	<i>Само за iv форма:</i> Реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гърдния кош и крайниците)

<sup>a</sup> Анафилактоидни и анафилактоидни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

<sup>b</sup> 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

\* Много редки случаи на продължителни (месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции засягащи няколко, понякога множество системно-органични 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 лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск



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](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 (C<sub>max</sub>) 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 топоизомеразии 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 интермедиерно чувствителните микроорганизми и интермедиерно чувствителните от резистентните микроорганизми, са представени по-долу в таблицата за съответствие на MIC (mg/l).



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

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Видово несвързани гранични стойности <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

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/l) може да настъпи, но няма доказателство, че тази резистентност е от клинично значение при инфекции на респираторния тракт с *H. 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.
4. Граничните стойности са приложими за перорална доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и интравенозна доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 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 corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

**Анаеробни бактерии**

*Peptostreptococcus*

**Други**

*Chlamydomphila 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<sup>#</sup>  
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 бактерии**

*Bacteroides fragilis*

**Наследствено резистентни щамове**

**Аеробни Грам-положителни бактерии**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> Много е вероятно метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към флуорохинолонови, 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 500mg веднъж или два пъти дневно.

### Разпределение

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.



### 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 гръбначно-мозъчната 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 ( $t_{1/2}$ : 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 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 приложение. Карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.



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

Левифлоксацин 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 левифлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левифлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при теста за фотомутагенност и намалява туморното развитие при проучване за фотоканцерогенност.

Както при другите флуорохинолони, левифлоксацин 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 стеарилфумарат

#### ***Покритие на таблетката:***

Хипромелоза  
Титанов диоксид E 171  
Галк  
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, 14, 10, 50, 200 и 500, предлагани на пазара.  
*Не всички видове опаковки могат да бъдат туснати 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**

САНОФИ БЪЛГАРИЯ ЕООД,  
бул. „Цариградско шосе“ 90,  
София 1784  
България

## **8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС**

“Беста Мед” ЕООД, 5350 - гр.Трявна, ул. "Кънчо Скорчев" № 8, България

## **9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020443

## **10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04.06.2002

Дата на последно подновяване: 18.09.2007

## **11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

18 Юли 2019 г.

