

= Clean

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към РУ	1807 / 08.04.08
Одобрено	15 / 25.03.08

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavanic 250 mg

Таваник 250 mg

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg *levofloxacin*, отговарящ на 256,23 mg *levofloxacin hemihydrate*.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бледожълтеникави до бледочервеникави филмирани таблетки с делителна черта.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Таваник е показан за лечение на леки и умерени инфекции при възрастни, в случаите когато инфекциите са предизвикани от чувствителни на левофлоксацин микроорганизми:

- Остър синусит,
- Обостряне на хроничен бронхит
- Придобита по контактно-битов път пневмония.
- Неусложнени инфекции на отделителната система.
- Усложнени инфекции на отделителната система, в това число пиелонефрит.
- Хроничен бактериален простатит.
- Кожни и мекотъканни инфекции.

Необходимо е съобразяване с националните и/или локални насоки за правилно прилагане на флуорхинолоните.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките Таваник се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на патогенния причинител към левофлоксацин.



**Продължителност на лечението**

Продължителността на терапията варира според хода на заболяването (вж. таблицата по-долу). Както при всяка антибиотична терапия, прилагането на таблетките Таваник трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа след като пациентът стане афебрилен или се получат доказателства за унищожаване на бактериалната инфекция.

**Начин на приложение**

Таблетките трябва да се поглъщат цели и с достатъчно количество течност. Те могат да бъдат разчупвани по делителната черта с цел адаптиране на дозата. Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене или между храненията. Таблетките трябва да се приемат поне два часа преди или след поглъщане на желязни соли, антиациди и сукралфат, тъй като е възможно да се получи снижаване на абсорбцията (вж. раздел 4.5: Взаимодействия с други лекарства).

При Таваник могат да се дадат следните препоръки за дозиране:

**Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция**

(креатининов клирънс > 50 ml/min)

Индикация	Дневна доза ( в зависимост от тежестта на заболяването )	Продължителност на лечението
Остър синусит	500 mg веднъж дневно	10 – 14 дни
Остра екзацербация на хроничен бронхит	250 до 500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Придобита по контактното- битов път пневмония	500 mg веднъж дневно	7 – 14 дни
Неусложнени инфекции на отделителната система	250 mg веднъж дневно	3 дни
Усложнени инфекции на отделителната система ( включително пиелонефрит)	250 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани	250 mg веднъж дневно или 500 mg веднъж дневно или два пъти дневно	7 – 14 дни



**Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция***(креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min)*

	Режим на дозиране		
	250 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 12 часа
<b>Креатининов клирънс</b>	Първа доза: 250 mg	Първа доза: 500 mg	Първа доза: 500 mg
50-20 ml/min	След което: 125 mg/24 часа	След което: 250 mg/24 часа	След което: 250 mg/12 часа
19-10 ml/min	След което: 125 mg/48 часа	След което: 125 mg/24 часа	След което: 125 mg/12 часа
<10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) <sup>1</sup>	След което: 125 mg/48 часа	След което: 125 mg/24 часа	След което: 125 mg/24 часа
1 = Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).			

**Дозировка при пациенти с нарушена чернодробна функция**

При тази група пациенти не се налага корекция на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значителна степен от черния дроб, а се екскретира основно чрез бъбреците.

**Дозировка при лица в напреднала възраст**

При лица в напреднала възраст не се налага корекция на дозата, освен ако не съществуват данни за нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4, параграф Удължаване на QT интервала).

**4.3 Противопоказания**

Таблетките Таваник не трябва да се използват:

- при пациенти със свръхчувствителност спрямо левофлоксацин, други хинолони, или спрямо някое от помощните вещества,
- при пациенти с епилепсия,
- при пациенти с анамнеза за увреждания на сухожилията след прилагане на флуорохинолони,
- при деца или подрастващи,
- по време на бременност,
- по време на кърмене.



#### 4.4 Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При най-тежките случаи на пневмококова пневмония, Таваник може да не е оптимална терапия.

Вътреболничните инфекции дължащи се на *P. aeruginosa* могат да наложат комбинирана терапия.

##### *Тендинит и тендо руптури*

В редки случаи при лечение с хинолони може да възникне тендинит, който в някои случаи е възможно да доведе до руптура по-специално на Ахилесовото сухожилие. Пациентите в напреднала възраст са по-склонни към развитие на тендинит. Опасността от руптура на сухожилие може да се повиши при едновременно прилагане на кортикостероиди. Ако се подозира тендинит, лечението с таблетки Таваник трябва незабавно да се спре, а на засегнатото сухожилие трябва да се започне подходящо лечение (напр. имобилизация).

##### *Заболявания свързани с *Clostridium difficile**

Диарията, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава, по време на, или след лечение с таблетки Таваник, може да представлява симптом на заболяване свързано с *Clostridium difficile*, най-тежката форма на което е псевдомембранозният колит. Ако се подозира псевдомембранозен колит, таблетките Таваник трябва да бъдат спрени веднага. Пациентът трябва да получи поддържаща и незабавна специфична терапия (напр. перорален ванкомицин). В тази клинична ситуация, продуктите блокиращи перисталтиката са противопоказани.

##### *Пациенти с предразположение към гърчове*

Таблетките Таваник са противопоказани при пациенти с данни за епилепсия и, както и другите хинолони, трябва да се прилагат изключително предпазливо при пациенти със склонност към гърчове, като например пациенти с предходни лезии на централната нервна система, или такива със съпътстващо лечение с фенбуфен и подобните му нестероидни противовъзпалителни средства или с медикаменти понижаваци гърчовия праг на главния мозък, какъвто е теофилин (вж. също Раздел 4.5: Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие).

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

Пациентите с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с хинолони, ето защо левофлоксацин трябва да се прилага внимателно.



***Пациенти с бъбречно увреждане***

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно чрез бъбреците, при пациенти с нарушена бъбречна функция, дозата на Таваник трябва да се коригира.

***Предпазване от фотосенсибилизация***

Въпреки че при лечение с левофлоксацин фотосенсибилизацията е много рядка, препоръчително е за предотвратяване на фотосенсибилизация, пациентите да не се излагат без нужда на силна слънчева светлина или на изкуствено ултравиолетово лъчение (напр. кварцова лампа, солариум).

***Пациенти лекувани с антагонисти на витамин К***

Поради възможно увеличение на показателите на кръвосъсирване (коагулационните тестове – PT / INR ) и /или кървене при пациентите, лекувани с Таваник в комбинация с антагонист на вит.К (например варфарин) е необходимо проследяване на тези показатели (вж. т.4.5 “Взаимодействие с други лекарства”).

***Психотични реакции***

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително и левофлоксацин. В изключително редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозапращащо поведение-понякога дори след единична доза левофлоксацин (виж точка 4.8). в случай че пациентът развие тези реакции, левофлоксацин трябва да бъде преустановен и да се предприемат съответни мерки. Препоръчва се внимание, ако левофлоксацин ще се използва от психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психично заболяване.

***Удължаване на QT интервала***

Много рядко е съобщавано за случаи на удължаване на QT интервала при пациенти, приемащи флуорохинолони, включително levofloxacin. Препоръчва се внимание при приложение на флуорохинолони, включително на levofloxacin, при пациенти с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

- лица в напреднала възраст
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- вроден синдром на удължен QT интервал
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия)
- съпътстващо лечение с лекарства за които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди) (вж. точка 4.2 Дозировка при лица в напреднала възраст, точка 4.5 Взаимодействия).





#### 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

##### *Железни соли, антиациди съдържащи магнезий или алуминий*

Абсорбцията на левофлоксацин значително се понижава когато едновременно с таблетките Таваник се прилагат железни соли или антиациди съдържащи магнезий или алуминий. Препоръчва се препарати съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли или антиациди съдържащи магнезий или алуминий да не се приемат в продължение на 2 часа преди или след таблетките Таваник. Не са отбелязани взаимодействия с калциев карбонат.

##### *Сукралфат*

Бионаличността на таблетките Таваник значително се понижава при прилагане заедно със сукралфат. Ако пациентът се нуждае от едновременно лечение със сукралфат и Таваник, най-добре е сукралфат да се прилага 2 часа след таблетките Таваник.

##### *Теофилин, фенбуфен и други подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства*

По време на клинични проучвания не бяха отбелязани фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче, да се получи подчертано снижаване на гърчовия праг на главния мозък при съвместно прилагане на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни средства, или други препарати понижаващи гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин бяха с около 13% по-високи в присъствие на фенбуфен в сравнение със самостоятелното му прилагане.

##### *Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин притежават статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин беше понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двата медикамента са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изпитваните по време на проучването дози обаче, се оказа малко вероятно да се получат клинично значими статистически кинетични разлики.

Необходимо е внимание при едновременно прилагане на левофлоксацин с медикаменти повлияващи тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

##### *Циклоспорин*

Полуживотът на циклоспорин се увеличава с 33% при едновременно прилагане с левофлоксацин.



### ***Антагонисти на витамин К***

Съобщава се за увеличение на показателите на кръвосъсирване (PT / INR ) и/ или кървене, което може да бъде тежко при пациенти, лекувани с levofloxacin в комбинация с антагонисти на вит. К ( например варфарин). Поради това е необходимо проследяване на показателите на кръвосъсирване при тези пациенти.

### ***Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала***

Levofloxacin подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, които приемат лекарства, удължаващи QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди) (вж. точка 4.4 Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

### ***Хранене***

Не са отбелязани клинично значими взаимодействия с храни. Ето защо, таблетките Таваник могат да се прилагат независимо от приема на храна.

### ***Друга важна информация***

Бяха проведени клинични фармакологични изследвания с цел търсене на евентуални фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и най-често изписваните медикаменти. Фармакокинетиката на левофлоксацин не беше повлияна в клинично значима степен при едновременно прилагане на левофлоксацин със следните медикаменти: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин, варфарин.

### ***Взаимодействие с лабораторните и диагностични тестове***

При пациентите лекувани с levofloxacin, може да се наблюдават фалшиво позитивни резултати при определяне на опиаги в урината. За потвърждаване на положителните резултати може да е необходимо провеждане на по-специфични тестове.

## **4.6 Приложение по време на бременност и кърмене**

### ***Бременност***

Репродуктивните изследвания върху животни не възбудиха конкретни съмнения. Поради липса на данни за хора обаче, както и поради факта, че проучванията върху животни показаха риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, таблетките Таваник не трябва да се прилагат при бременни жени.

### ***Кърмене***

Поради липса на данни за хора, както и поради факта, че проучванията върху животни показаха риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от



страна на флуорохинолоните, таблетките Таваник не трябва да се прилагат при кърмещи жени.

#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични изследвания сред повече от 5000 пациенти, както и обширен пост-маркетингов опит.

Използвана е следната класификация на честотата:

Много чести	над 10%
Чести	1 до 10%
Нечести	0,1 до 1%
Редки	0,01 до 0,1%
Много редки	под 0,01%
Изолирани случаи	

#### *Алергични реакции*

- Не чести: пруритус, обрив
- Редки: уртикария, бронхоспазъм/диспнея
- Много редки: ангиоедем, хипотензия, анафилактичен шок, фотосенсибилизация
- Изолирани случаи: тежки булзни ерупции, като например синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и erythema exudativum multiforme

Кожно-мускулни, анафилактични и анафилактични реакции понякога могат да възникнат дори само след първата доза.

#### *Стомашно-чревни, метаболизъм*

- Чести: гадене, диария
- Не чести: анорексия, повръщане, коремни болки, диспепсия
- Редки: кървава диария която в много редки случаи може да бъде симптом на ентероколит, в това число и псевдомембранозен колит
- Много редки: хипогликемия, особено при пациенти с диабет





**Неврологични**

Не чести: главоболие, замайване/вертиго, сънливост, безсъние

Редки: парестезия, тремор, обърканост, гърчове

Много редки: сензорна или сензомоторна периферна невропатия, зрителни и слухови смущения, нарушения на вкуса и обонянието

Deleted: хипестезия

**Психични нарушения**

Редки: тревожност, депресия, психотични реакции (с халюцинации), възбуда

Много редки: халюцинации, психотични реакции със самозаплавящо поведение включително суицидни мисли и действия (виж точка 4.4)

**Сърдечно-съдови**

Редки: тахикардия, хипотензия

Много редки (анафилактичен шок)

Изолирани случаи: Удължаване на QT интервала (виж точка 4.4 Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

**Мускулно-скелетни**

Редки: артралгии, миалгии, сухожилни увреждания включително тендинит (напр. на Ахиловото сухожилие)

Много редки: скъсване на сухожилие (напр. на Ахилесовото сухожилие), както и при други хинолони, това нежелано явление може да се получи в рамките на 48 часа след започване на лечението и може да бъде двустранно. Мускулна слабост, която може да бъде от особено значение при пациенти с myasthenia gravis

Изолирани случаи: рабдомиолиза

**Черен дроб, бъбреци**

Чести повишени нива на чернодробните ензими (напр. AST, ALT)

Не чести: увеличен билирубин, увеличен серумен креатинин

Много редки: чернодробни реакции като хепатит, остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие интерстициален нефрит)

**Кръв**

Не чести: еозинофилия, левкопения



Редки:	неутропения, тромбоцитопения
Много редки:	агранулоцитоза
Изолирани случаи:	хемолитична анемия, панцитопения

*Други*

Не чести:	астения, растеж на гъбички и пролиферация на други резистентни микроорганизми
Много редки:	алергичен пневмонит, повишена температура

Други нежелани лекарствени реакции, които се свързват с прилагането на флуорохинолони включват:

- Екстрапирамидна симптоматика и други разстройства на мускулната координация
- Алергичен васкулит
- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

**4.9 Предозиране**

Според изследванията за токсичност върху животни, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с таблетки Таваник са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяване, нарушения в съзнанието и конвулсивни гърчове, както и гастро-интестинални реакции, като например гадене и ерозии на лигавицата.

В случай на значително предозиране, извършете стомашен лаваж и приложете симптоматично лечение. Антиацидите могат да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, в това число перитонеалната диализа и НАПД, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ****5.1 Фармакодинамични свойства**

Левофлоксацин е синтетичен широкоспектърен антибиотик от класа на флуорохинолоните (АТС код J01MA и представлява S (-) енантомер на рацемичния офлоксацин.

- 12  
*Механизъм на действие*

Като флуорохинолонов антибактериален агент, левофлоксацин действа върху ДНК-ДНК-гираза комплекса и топоизомераза IV.



### *Гранични стойности при изследване за чувствителност*

Предварителните препоръчителни гранични стойности на Националния Комитет по Клинични Лабораторни Стандарти на САЩ за левофлоксацин, разделящи чувствителните от интермедиерно чувствителните организми и интермедиерно чувствителните организми от резистентните организми са:

чувствителни  $\leq 2$  mg/l, резистентни  $\geq 8$  mg/l

### *Антибактериален спектър*

Преобладаването на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при избрани щамове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Ето защо, представената информация дава само приблизителни насоки за вероятностите по отношение на това, дали микроорганизмите биха били чувствителни на левофлоксацин или не. Тук са представени само микроорганизмите, имащи отношение към дадените клинични показания. (Ефективността на левофлоксацин спрямо патогените отбелязани със \* е доказана при клинични проучвания.)

### Чувствителни микроорганизми

#### *Аеробни грам-положителни микроорганизми*

- Enterococcus faecalis<sup>1</sup> 10-35%
- Staphylococcus aureus<sup>1</sup> methi-S
- Staphylococcus coagulase negative methi-S (1) 0-30%
- Staphylococcus saprophyticus
- Стафилококи групи C и G
- Streptococcus agalactiae
- Streptococcus pneumoniae<sup>1</sup> peni-I/S/R
- Streptococcus pyogenes<sup>1</sup>

#### *Аеробни грам-отрицателни микроорганизми*

- Acinetobacter baumannii<sup>1</sup> 40%
- Citrobacter freundii<sup>1</sup> 7%
- Eikenella corrodens
- Enterobacter aerogenes 30%
- Enterobacter agglomerans
- Enterobacter cloacae<sup>1</sup> 7%
- Escherichia coli<sup>1</sup> 0-20%<sup>2</sup>
- Haemophilus influenzae<sup>1</sup> ampi-S/R
- Haemophilus parainfluenzae<sup>1</sup>



Klebsiella oxytoca  
 Klebsiella pneumoniae<sup>1</sup> <5-10%  
 Moraxella catarrhalis<sup>1</sup> β+/β-  
 Morganella morganii<sup>1</sup> 5%  
 Pasteurella multocida  
 Proteus mirabilis<sup>1</sup> 0-15%  
 Proteus vulgaris  
 Providencia rettgeri  
 Providencia stuartii 35%  
 Pseudomonas aeruginosa<sup>1</sup> 10-50%  
 Serratia marcescens<sup>1</sup> 7%

*Анаеробни микроорганизми*

Bacteroides fragilis  
 Clostridium perfringens  
 Peptostreptococcus

*Други микроорганизми*

Chlamydia pneumoniae<sup>1</sup>  
 Chlamydia psittaci  
Chlamydia trachomatis  
 Legionella pneumophila<sup>1</sup>  
 Mycoplasma pneumoniae<sup>1</sup>  
Mycoplasma hominis  
Ureaplasma urealyticum

*Интермедиерно чувствителни микроорганизми*

*Аеробни грам-положителни микроорганизми*

*Аеробни грам-отрицателни микроорганизми*

Burkholderia cepacia

*Анаеробни микроорганизми*

Bacteroides ovatus  
 Bacteroides thetaiotaomicron  
 Bacteroides vulgatus  
 Clostridium difficile



**Резистентни микроорганизми***Аеробни грам-положителни микроорганизми*

Staphylococcus aureus methi-R

Staphylococcus coagulase negative methi-R<sup>1</sup> Клиничната ефективност е доказана в клинични проучвания<sup>2</sup> (20% в Испания и Португалия)***Докълнителна информация***

Основният механизъм на резистентност се дължи на *gug-A* мутация. Налице е *in vitro* кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони.

Междувременно през 1997 година беше документирана придобита резистентност спрямо левофлоксацин:

- *S. pneumoniae* (Франция  $\leq 1\%$ )
- *H. influenzae* (рядко)

Поради механизма на действие, по принцип няма кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални средства.

Вътреболничните инфекции дължащи се на *P. aeruginosa* могат да наложат комбинирана терапия.

**5.2 Фармакокинетични свойства*****Абсорбция***

Перорално приложеният левофлоксацин бързо и почти напълно се резорбира, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%.

Левофлоксацин следва линейна кинетична зависимост в дози от 50 mg до 600 mg.

Приемането на храна има ограничено влияние върху резорбцията на левофлоксацина.

***Разпределение***

Приблизително 30-40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. 500 mg веднъж дневно при многократно дозиране кумулират незначително. При дози на левофлоксацин 500 mg два пъти дневно е налице ограничено, но предвидимо кумулиране.

Steady state се достига в рамките на 3 дни.



### *Проникване в тъканите и телесните течности*

#### *Проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)*

Максималните концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност след прием на 500 mg перорално са съответно 8,3 µg/g и 10,8 µg/ml. Те се достигат приблизително 1 час след приема.

#### *Проникване в белодробната тъкан*

След прием от 500 mg на левофлоксацин максималните концентрации в белодробната тъкан достигат приблизително 11,3 µg/g между 4 и 6 час. Концентрациите в белите дробове значително надвишават тези в плазмата.

#### *Проникване в течността на мехури*

Максималните концентрации на левофлоксацин в течността на мехурите достигат 4,0 и 6,7 µg/ml. Тези стойности се достигат след 3 дневен прием (500 mg един или два пъти дневно) 2 до 4 часа след прилагането.

#### *Проникване в цереброспиналната течност*

Левофлоксацин прониква слабо в цереброспиналната течност.

#### *Проникване в простатната тъкан*

След оралното приложение на 500 mg един път дневно в продължение на три дни, средните концентрации в простатната тъкан бяха 8,7 µg/g, 8,2 µg/g и 2,0 µg/g съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното концентрационно съотношение беше 1,84.

#### *Концентрация в урината*

Средните концентрации в урината 8-12 часа след единична перорална доза от 150 mg, 300 mg или 500 mg левофлоксацин са съответно 44 mg/l, 91 mg/l и 200 mg/l.

#### *Метаболизъм*

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен. Метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид представляват < 5% от дозата, която се екскретира в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не подлежи на хирална инверсия.

#### *Елиминиране*

След перорално и интравенозно прилагане, левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ( $t_{1/2} = 6-8$  часа). Екскрецията се извършва предимно чрез бъбреците (> 85% от приложената доза).





Няма съществени разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално прилагане, което означава, че пероралният и интравенозният пътища са взаимозаменяеми.

#### *Лица с бъбречна недостатъчност*

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречни увреждания. С понижаване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационните полуживоти се удължават според следващата таблица:

$Cl_{CR}$ (ml/min)	< 20	20-40	50-80
$Cl_R$ (ml/min)	13	26	57
$T_{1/2}$ (h)	35	27	9

#### *Лица в напреднала възраст*

Няма значителни разлики в кинетиката на левофлоксацин между млади и възрастни индивиди, с изключение на тези свързани с разликите в креатининовия клирънс.

#### *Полови разлики*

Отделните 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

#### *Остра токсичност*

Стойностите на средната летална доза ( $LD_{50}$ ) получени при мишки и плъхове след перорално прилагане на левофлоксацин бяха в диапазона 1500-2000 mg/kg.

Пероралното прилагане на 500 mg/kg при маймуни не предизвика други ефекти освен повръщане.

#### *Хронична токсичност*

Бяха проведени проучвания върху плъхове и маймуни с продължителност 1 и 6 месеца с прилагане на левофлоксацин чрез сонда. Дозите бяха 50, 200, 800 mg/kg/ден и 20, 80, 320 mg/kg/ден в продължение на 1 и 6 месеца при плъхове и 10, 30, 100 mg/kg/ден и 10, 25, 62,5 mg/kg/ден в продължение на 1 и 6 месеца при маймуни.

Симптомите на реакция спрямо прилагането бяха минимални при плъхове със слаб ефект на намаляване консумацията на храна и леки промени в хематологичните и биохимичните параметри главно при групите на 200 mg/kg/ден и повече. Нивата без отчетени нежелани ефекти при тези проучвания бяха съответно 200 и 20 mg/kg/ден след 1 и 6 месеца.



При маймуни при 100 mg/kg/ден, токсичността след перорално дозиране беше минимална с понижаване на телесното тегло, както и саливация, диария и понижаване рН на урината при някои животни. При 6-месечното проучване не беше наблюдавана токсичност. Стигна се до извода, че нивата без отчетени нежелани ефекти са съответно 30 и 62,5 mg/kg/ден след 1 и 6 месеца.

Нивата без отчетени нежелани ефекти при 6-месечните проучвания бяха 20 mg/kg/ден (плъхове) и 62,5 mg/kg/ден (маймуни).

#### **Репродуктивна токсичност**

Левовфлоксацин не предизвиква нарушения във фертилитета или репродуктивни нарушения при плъхове при перорални дози до 360 mg/kg/ден или интравенозни дози до 100 mg/kg/ден. Левовфлоксацин не е тератогенен при плъхове при перорални дози до 810 mg/kg/ден, или при интравенозни дози до 160 mg/kg/ден. При зайци не се наблюдава тератогенност при перорално дозиране до 50 mg/kg/ден или интравенозно дозиране до 25 mg/kg/ден.

Левовфлоксацин не влияе върху фертилитета и единственият му ефект върху плода е забавено съзряване в следствие токсичност при майката.

#### **Генотоксичност**

Левовфлоксацин не предизвиква генни мутации при бактериални клетки или клетки на бозайници, но предизвиква хромозомни аберации *in vitro* върху клетки от китайски хамстер при дози 100 µg/ml и повече при отсъствие на метаболитна активация. *In vivo* изследванията (микроядрени, хроматично обменни, извънреден ДНК синтез, доминантни летални изследвания) не показаха генотоксичен потенциал.

#### **Фототоксичност**

Изследванията върху мишки след перорално и интравенозно дозиране показаха, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. По време на изследване на фотомутагенността, левофлоксацин не прояви генотоксичен потенциал, а по време на проучване върху фотоканцерогенността той понижи туморното развитие.

#### **Канцерогенност**

В хода на 2-годишно изследване при плъхове с перорален прием (0, 10, 30 и 100 mg/kg/ден) нямаше данни за канцерогенен потенциал.

#### **Токсичност върху ставите**

Подобно други флуорохинолони, левофлоксацин демонстрира ефекти върху хрущялите (лющене и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви бяха по-подчертани при младите животни.



**6. Фармацевтични ДАННИ****6.1 Списък на помощните вещества**

Таваник филмирани таблетки 250 mg съдържат следните помощни вещества за маса на таблетката 315 mg.

**Сърцевина на таблетката:**

кросповидон, хипромелоза, микрокристална целулоза, натриев стеарил фумарат.

**Покригне на таблетката:**

хипромелоза, титанов диоксид (E171), талк, макрогол, жълт железен оксид (172), червен железен оксид (E172).

**6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

**6.3 Срок на годност**

Филмирани таблетки 250 mg: 5 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания за съхранението.

**6.5 Данни за опаковката**

PVC-алуминиеви блистери

Размери на опаковките

Таваник таблетки 250 mg: 3, 5, 7 или 10 броя филмтаблетки.

**6.6 Указания за употреба и работа**

Делителната черта позволява адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main, Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020442 / 04.06.2002

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

04.06.2002

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ноември 2006 г.

