

Кратка характеристика на продукта



### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavanic 5 mg/ ml solution for infusion – 100 ml

ТАВАНИК 5mg/ml инфузионен разтвор – 100 ml

Tavanic 5 mg/ ml solution for infusion – 50 ml

ТАВАНИК 5mg/ml инфузионен разтвор – 50 ml

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 50 ml Таваник разтвор за инфузия съдържа като лекарствено вещество 250 mg (5 mg/ml) левофлоксацин (*levofloxacin*).

Всеки флакон от 100 ml Таваник разтвор за инфузия съдържа като лекарствено вещество 500 mg (5 mg/ml) левофлоксацин (*levofloxacin*).

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

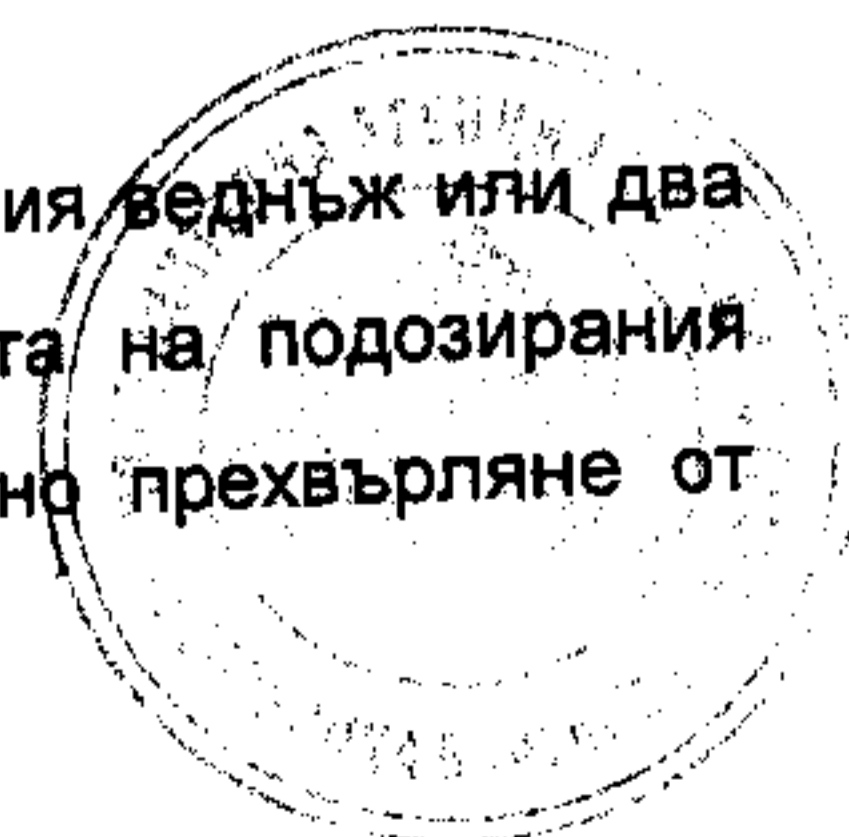
При възрастни, когато се прецени че е подходящо да се приложи интравенозна терапия, разтворът за инфузии Таваник е показан за лечението на следните предизвикани от чувствителни на левофлоксацин микроорганизми:

- Придобита по контактно-битов път пневмония.
- 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

Разтворът Таваник се прилага чрез бавна интравенозна инфузия веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и чувствителността на подозирания патоген-причинител. Обикновено след няколко дни е възможно прехвърляне от



първоначалното интравенозно лечение към перорален път (Таваник таблетки 250 или 500 mg), в зависимост от състоянието на пациента. Имайки предвид бионаличността на парентералните и пероралните форми, може да се използва същата дозировка.

### **Продължителност на лечението**

Продължителността на терапията варира според хода на заболяването. Както при всяка антибиотична терапия, прилагането на Таваник (разтвор за инфузия или таблетки) 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.**

Разтворът за инфузии Таваник е показан само за бавна интравенозна инфузия; Той се прилага веднъж или два пъти дневно. Времето на инфузиране трябва да бъде поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg разтвор за инфузии Таваник (вж. раздел 4.4: СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ). Възможно е, в зависимост от състоянието на пациента, след няколко дни да се извърши прехвърляне от първоначалното интравенозно приложение на същата доза перорална терапия. За несъвместимостите, вж. раздел 6.2, а за съвместимост с други инфузионни разтвори, вж. раздел 6.6.

При Таваник могат да се дадат следните препоръки за дозиране:

### **Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция**

(креатининов клирънс > 50 ml/min)

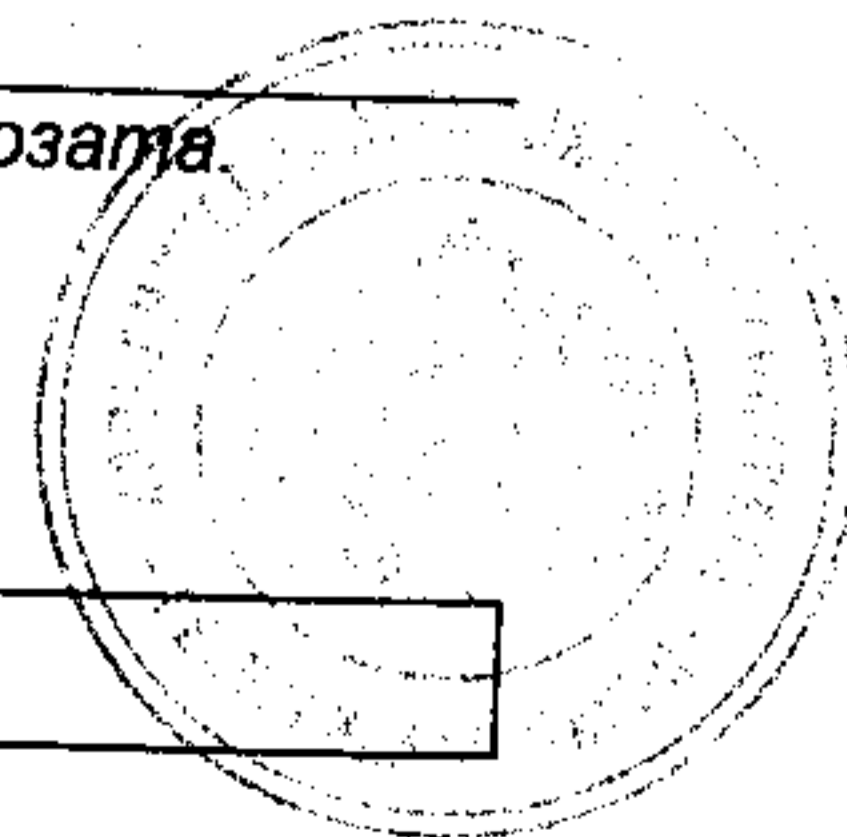
Показание	Дневен дозов режим (в зависимост от тежестта)
Придобита по контактено-битов път пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно.
Усложнени инфекции на отделителната система включително пиелонефрит	250 mg <sup>1</sup> веднъж дневно.
<u>Хроничен бактериален простатит</u>	<u>500 mg веднъж дневно</u>
Инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg два пъти дневно.

<sup>1</sup> в случай на тежка инфекция трябва да се обмисли увеличаване на дозата

### **Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция**

(креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

	Режим на дозиране



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

<sup>1</sup> 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.

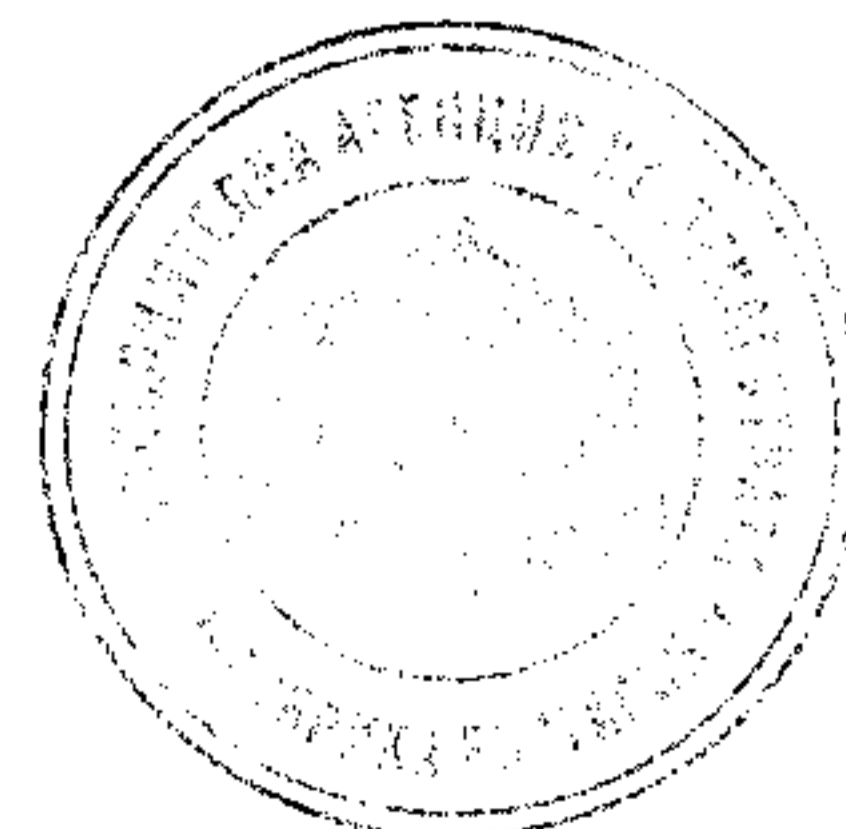
#### **Дозировка при лица в напреднала възраст**

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**

Разтворът за инфузия Таваник не трябва да се използва:

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



#### **4.4 Специални 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.

##### **Инфузионно време**

Необходимо е да се съблюдава препоръчителното време за инфузиране от поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg разтвор за инфузии Таваник. За офлоксацин е известно, че по време на инфузия могат да се развият тахикардия и преходно понижение на кръвното налягане. В редки случаи, вследствие сериозно спадане на кръвното налягане, може да се получи циркулаторен колапс. При възникване на очевиден спад в кръвното налягане по време на инфузия с левофлоксацин, (- изомер на офлоксацин) инфузията трябва да се спре незабавно.

##### **Тендинит и тендо руптури**

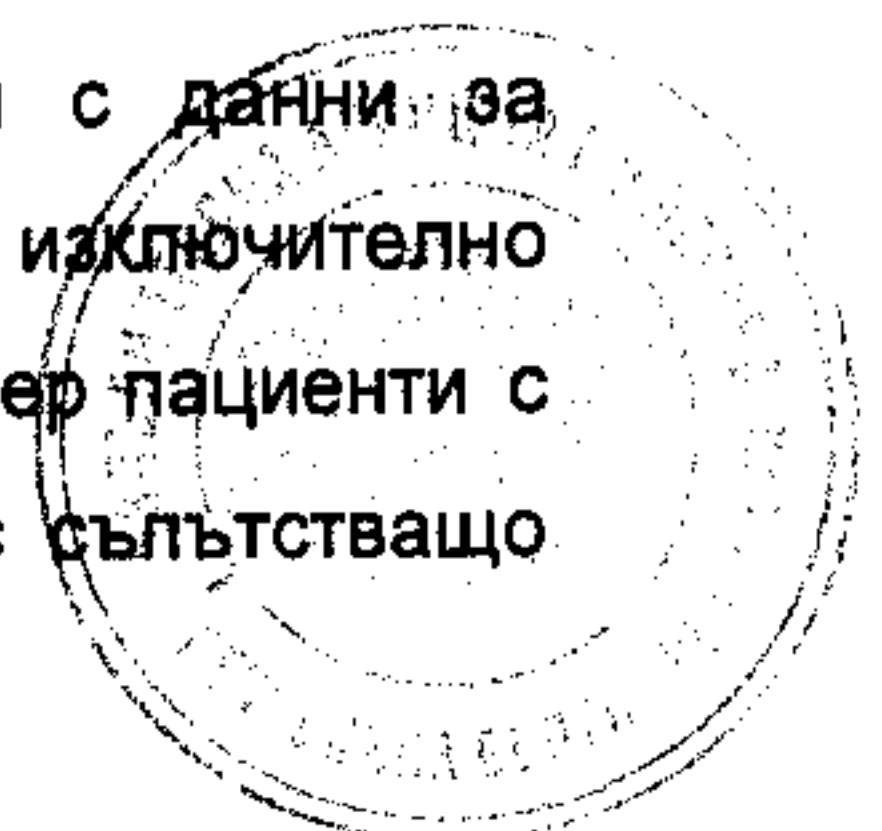
В редки случаи при лечение с хинолони може да възникне тендинит, който в някои случаи е възможно да доведе до руптура по-специално на Ахилесовото сухожилие. Пациентите в напреднала възраст са по-склонни към развитие на тендинит. Опасността от руптура на сухожилие може да се повиши при едновременно прилагане на кортикостероиди. Ако се подозира тендинит, лечението с инфузионен разтвор Таваник трябва незабавно да се спре, а за 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 разтвор за инфузии Таваник, може да представлява симптом на заболяване свързано с *Clostridium difficile*, най-тежката форма на което е псевдомембранозният колит. Ако се подозира псевдомембранозен колит, инфузионният разтвор Таваник трябва да бъде спрян веднага. Пациентът трябва да получи поддържаща терапия ± незабавна специфична (напр. перорален ванкомицин). В тази клинична ситуация, продуктите блокиращи перисталтиката са противопоказани.

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

Инфузионният разтвор Таваник е противопоказан 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 понижаващи гърчовия праг на главния мозък, какъвто е теофилин (вж. Раздел 4.5: ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

#### ***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 ( виж 4.5 “Взаимодействие с други лекарства”)

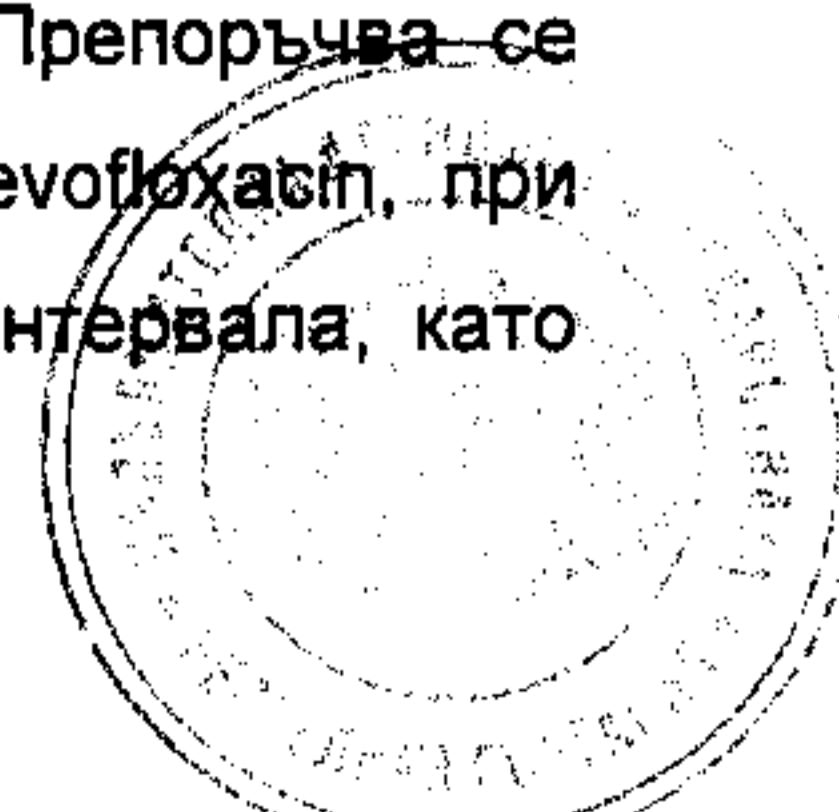
#### ***Психотични реакции***

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 медикаменти и други форми на взаимодействие**

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

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***

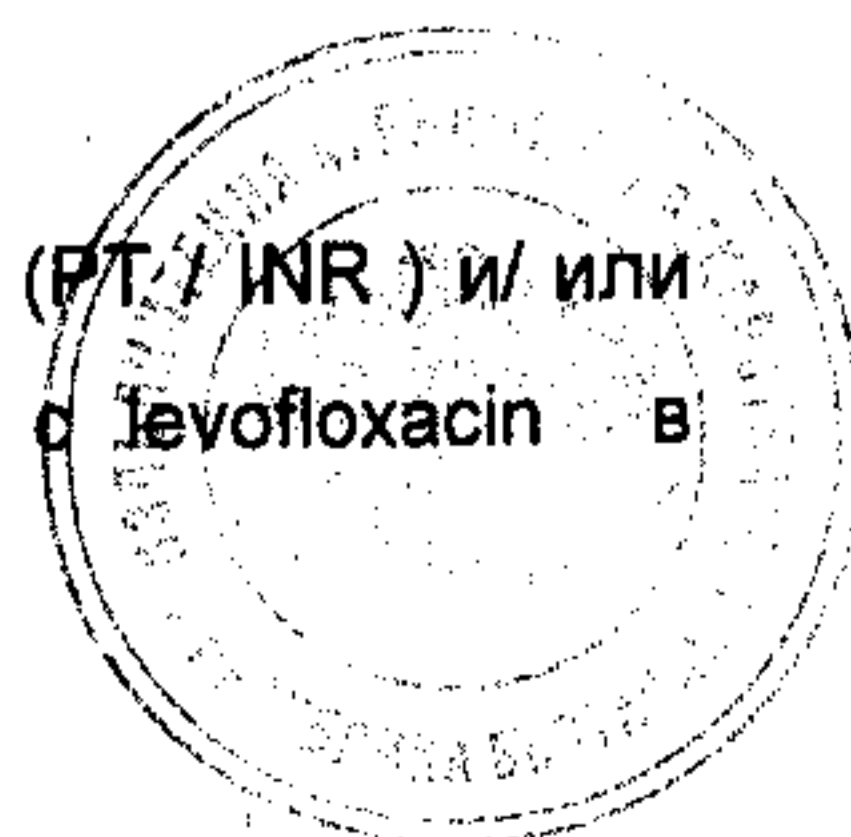
Пробенецид и циметидин притежават статистически значим ефект върху елиминирването на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин беше понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двата медикамента са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изпитваните по време на проучването дози обаче, се оказва 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 кръвене, 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).

#### **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 опиати в урината. За потвърждаване на положителните резултати може да е необходимо провеждане на по-специфични тестове.

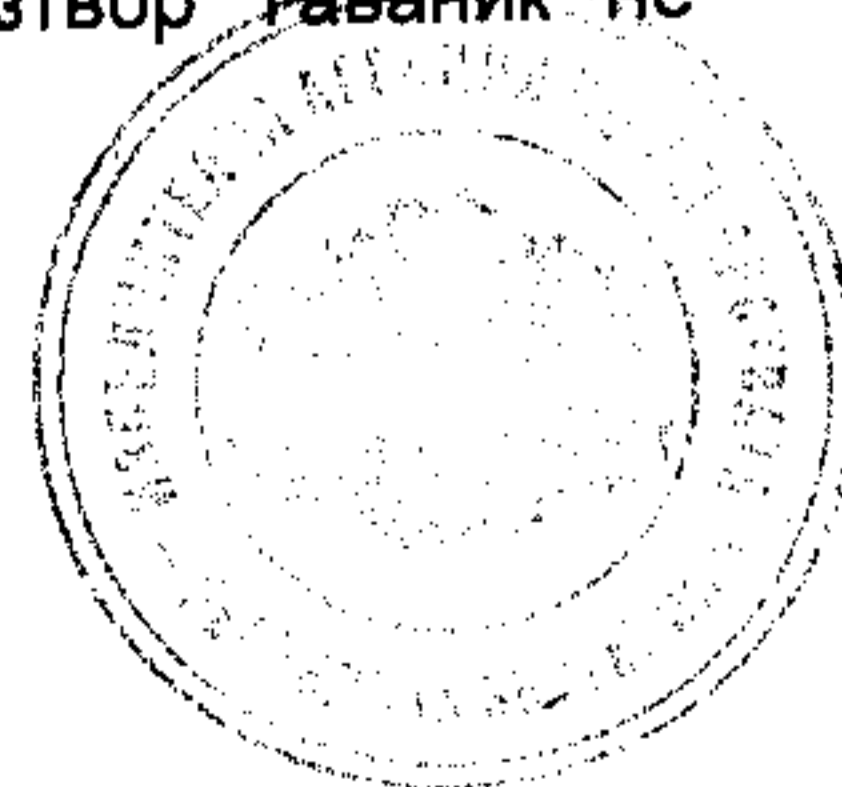
### **4.6 Приложение по време на бременност и кърмене**

#### **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, Таваник не трябва да се прилага 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, инфузионният разтвор Таваник не трябва да се прилага при кърмещи жени.



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

Някои нежелани явления (напр. замаяване/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:

<b>Много чести</b>	повече от 10%
<b>Чести</b>	1% до 10%
<b>Нечести</b>	0,1% до 1%
<b>Редки</b>	0,01% до 0,1%
<b>Много редки</b>	под 0,01%
<b>Изолирани случаи</b>	

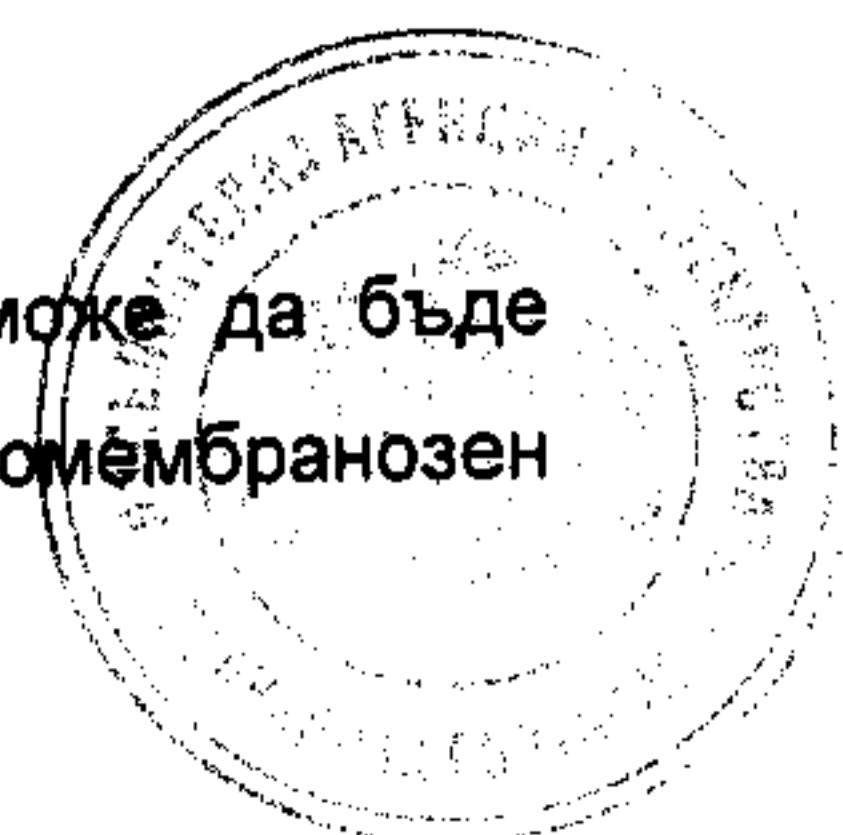
#### Алергични реакции

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

Кожно-мускулни, анафилактични и анафилактоидни 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, замаяване/вертиго, сънливост, безсъние  
 Редки: парестезии, тремор, напрегнатост, възбуда, обърканост, гърчове  
 Много редки: сензорна или сензомоторна периферна невропатия, зрителни и слухови смущения, нарушения на вкуса и обонянието, халюцинации

### **Психични нарушения**

Редки: тревожност, депресия, психотични реакции, възбуда  
Много редки: халюцинации, психотични реакции със самозапращащо поведение включително суицидни мисли и действия (виж точка 4.4)

### **Сърдечно-съдови**

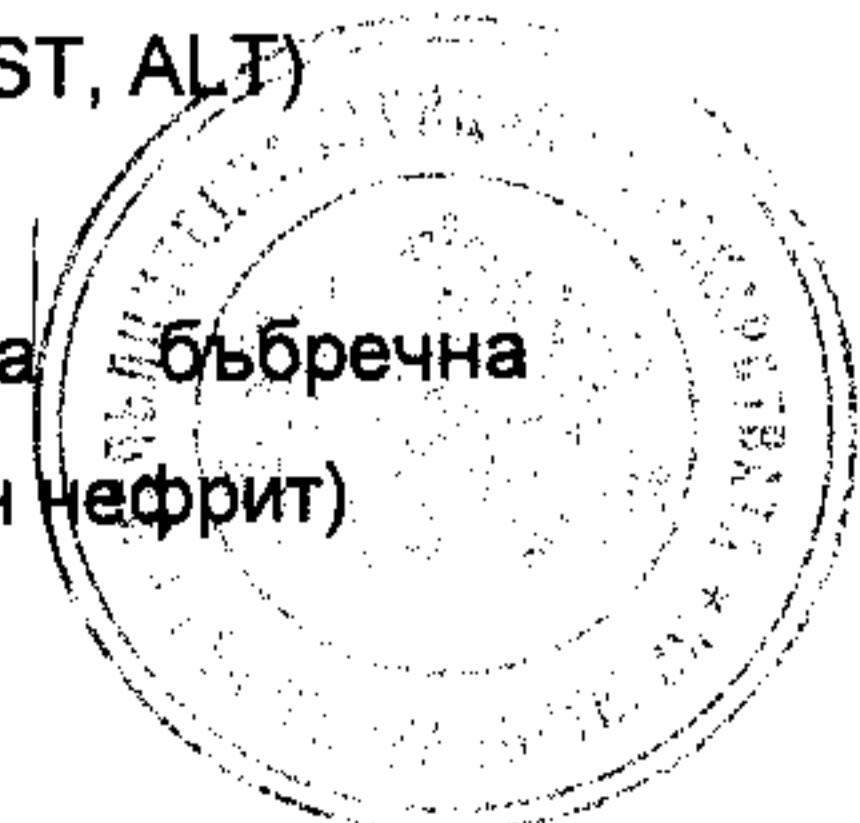
Редки: тахикардия, хипотензия  
 Много редки (анафилактичен шок)  
 Изолирани случаи: удължаване на QT интервала (виж точка 4.4 Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

### **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

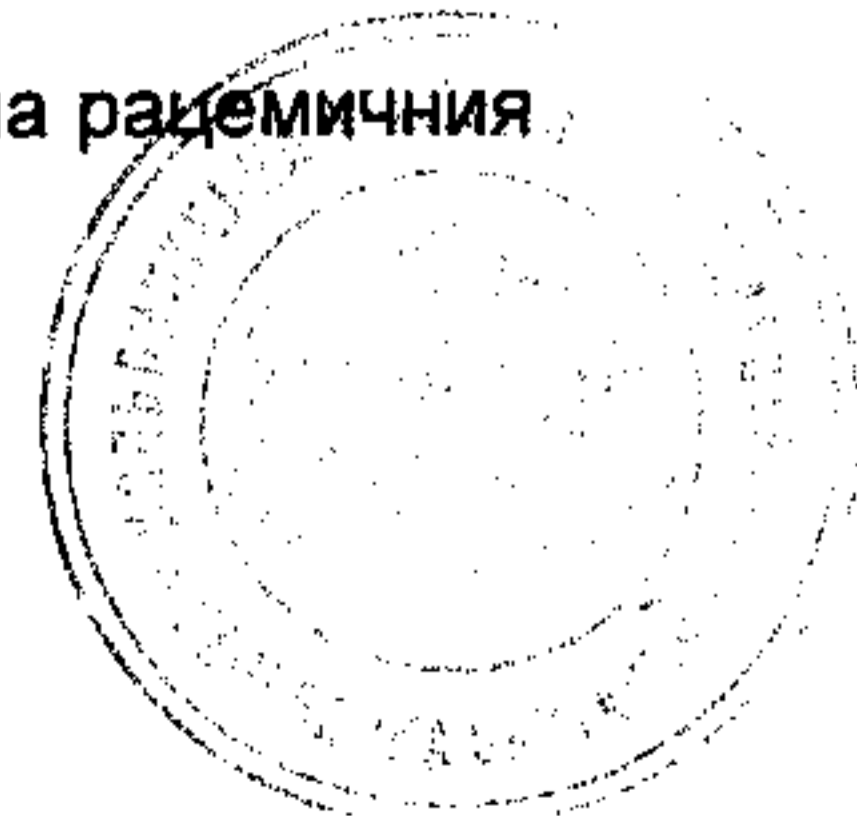
**4.9 Предозиране**

Според изследванията за токсичност върху животни, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с инфузионен разтвор Таваник са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замайване, нарушения в съзнанието и конвулсивни гърчове.

В случай на значително предозиране, приложете симптоматично лечение. Хемодиализата, в това число перитонеалната диализа и НАПД, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА****5.1 Фармакодинамични свойства**

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



**Механизъм на действие**

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

**Гранични стойности**

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.

**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 С и G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup> peni-I/S/R

*Streptococcus pyogenes*<sup>1</sup>

***Аеробни грам-отрицателни микроорганизми***

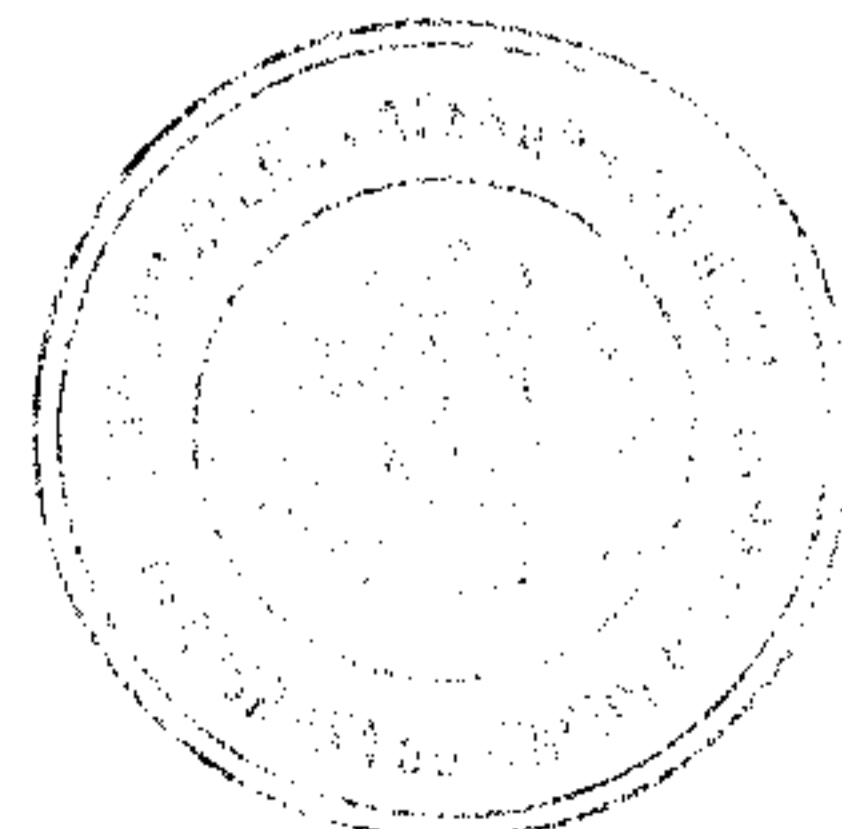
*Acinetobacter baumannii*<sup>1</sup> 40%

*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>  $\beta$ +/ $\beta$ -  
 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**

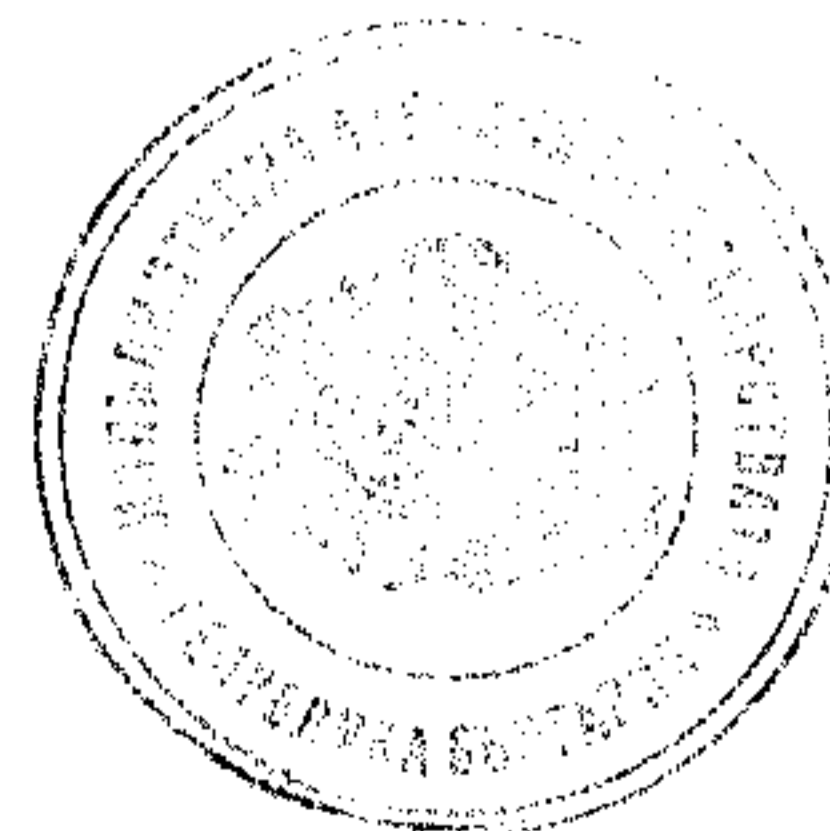
*Аеробни грам-положителни микроорганизми*

*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)

### ***Допълнителна информация***

Основният механизъм на резистентност се дължи на *gyr-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**

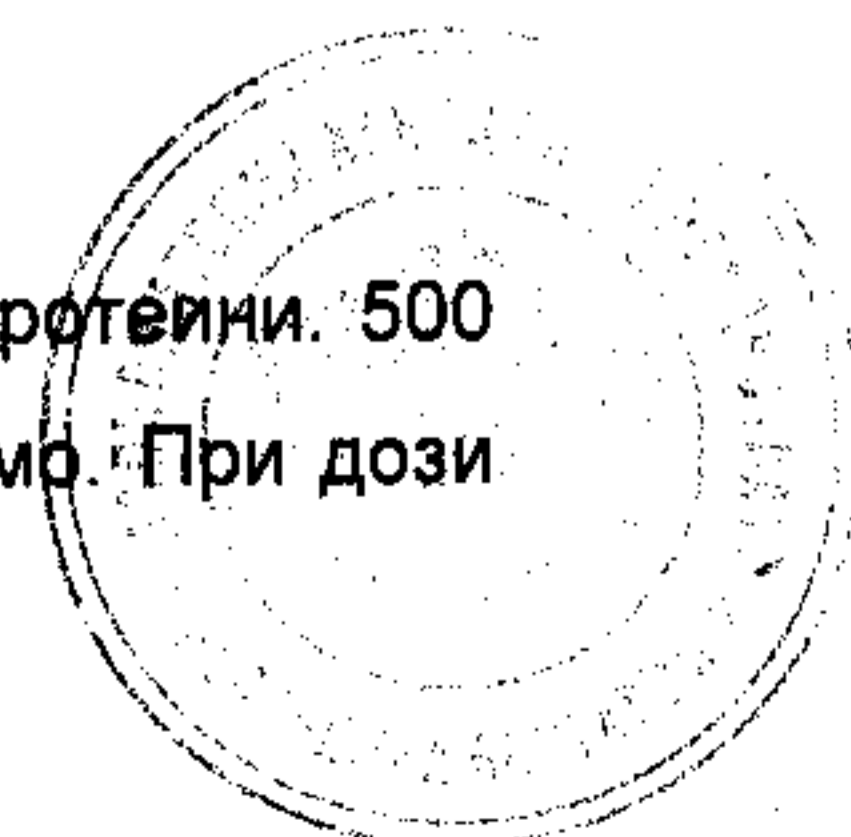
### **Абсорбция**

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

Левофлоксацин се подчинява на линейна фармакокинетична зависимост в диапазона от 50 до 600 mg. Хранителният прием почти не влияе върху абсорбцията на левофлоксацин.

### **Разпределение**

Приблизително 30-40% от левофлоксацин е свързан със серумните протеини. 500 mg веднъж дневно при многократно дозиране кумулират пренебрежимо. При дози



на левофлоксацин 500 mg два пъти дневно е налице умерено, 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)*

Максимални концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и ЕПТ след 500 mg са съответно 8,3  $\mu\text{g/g}$  и 10,8  $\mu\text{g/ml}$ . Те се достигат приблизително 1 час след приема.

##### *Проникване в белодробната тъкан*

Максимални концентрации на левофлоксацин в белодробната тъкан след 500 mg са приблизително 11,3  $\mu\text{g/g}$  и се достигат между 4 и 6 часа след приема. Концентрациите в белите дробове значително надвишават тези в плазмата.

##### *Проникване в течността на мехури*

Максималните концентрации на левофлоксацин в от около 4,0 и 6,7  $\mu\text{g/ml}$  в течността на мехурите се достигат до 2-4 часа след прием последващ тридневен лечение със съответно 500 mg веднъж или 2 пъти дневно.

##### *Проникване в цереброспиналната течност*

Левофлоксацин прониква слабо в цереброспиналната течност.

##### *Проникване в простатната тъкан*

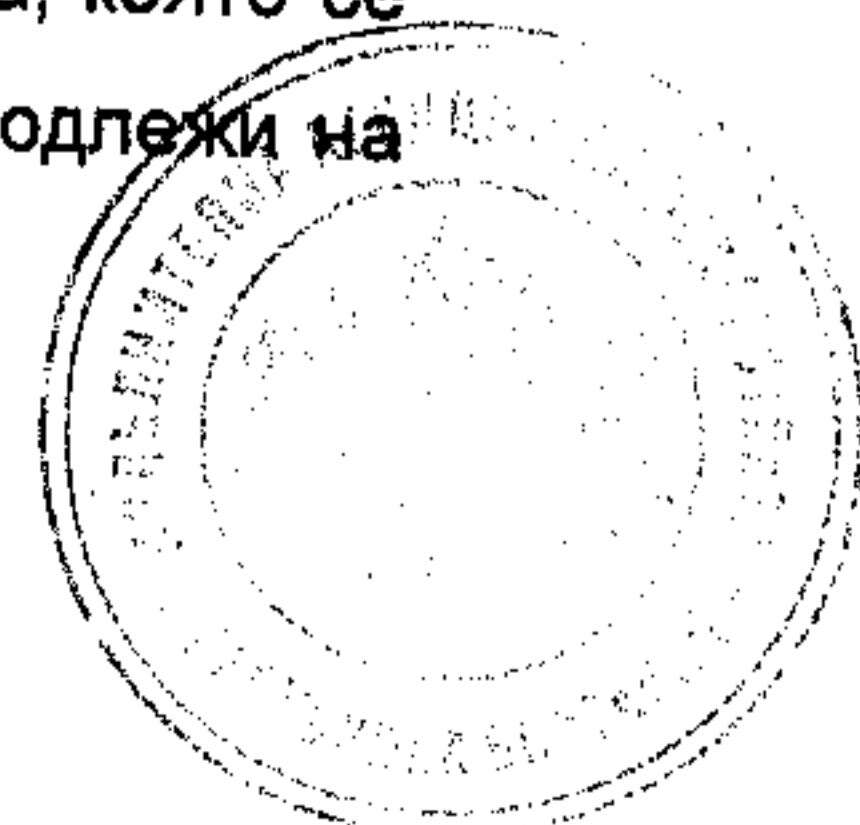
След оралното приложение на 500 mg един път дневно в продължение на три дни, средните концентрации в простатната тъкан бяха 8,7  $\mu\text{g/g}$ , 8,2  $\mu\text{g/g}$  и 2,0  $\mu\text{g/g}$  съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното концентрационно съотношение беше 1,84.

##### *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 по бъбречен път (> 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.

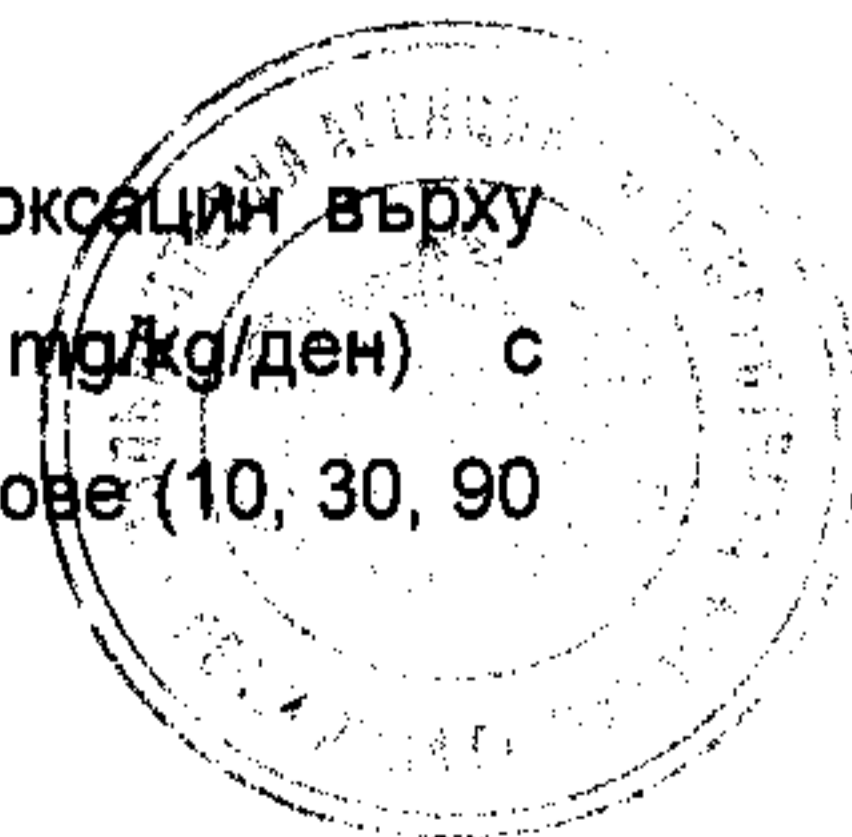
## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Остра токсичност

Стойностите на средната летална доза ( $LD_{50}$ ) получени при мишки и плъхове след интравенозно прилагане на левофлоксацин бяха в диапазона 250-400 mg/kg, при кучета стойността на  $LD_{50}$  беше приблизително 200 mg/kg като едно от всеки две животни получили тази доза умряха.

### Токсичност при многократно дозиране

Бяха проведени проучвания с интравенозно прилагане на левофлоксацин върху плъхове (20, 60, 180 mg/kg/ден) и маймуни (10, 25, 63 mg/kg/ден) с продължителност 1 месец, а също и 3-месечно проучване върху плъхове (10, 30, 90 mg/kg/ден).



Нивата без отчетени нежелани ефекти при проучванията върху плъхове бяха определени съответно на 20 и 30 mg/kg/ден за едномесечното и тримесечното проучване. И при двете проучвания бяха наблюдавани кристални отлагания в урината при дози 20 и повече mg/kg/ден. Високите дози (180 mg/kg/ден в продължение на 1 месец или 30 и повече mg/kg/ден в продължение на 3 месеца) леко понижиха консумацията на храна и наддаването. Хематологичните изследвания показаха понижен брой еритроцити и повишен брой левкоцити и ретикулоцити в едномесечното, но не и в тримесечното проучване.

Нивото без отчетени нежелани ефекти при проучванията върху маймуни беше определено на 63 mg/kg/ден само с минимално снижаване консумацията на храна и вода при тази доза.

#### **Репродуктивна токсичност**

Лев офлоксацин 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. Лев офлоксацин 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.

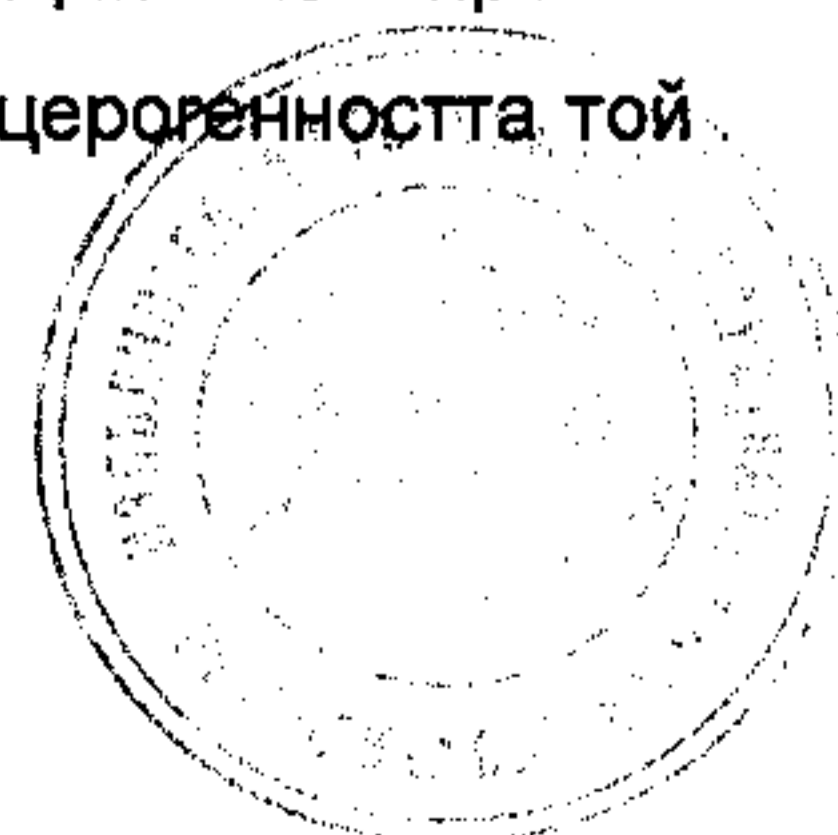
Лев офлоксацин не влияе върху фертилитета и единственият му ефект върху плода е забавено съзряване вследствие токсичност при майката.

#### **Генотоксичност**

Лев офлоксацин 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.

#### **Фототоксичен потенциал**

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





### Канцерогенен потенциал

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

Натриев хлорид; натриев хидроксид; солна киселина (за корекция на рН до 4,8) и вода за инжекции (Концентрация на  $\text{Na}^+$ : 154 mmol/l).

### 6.2 Несъвместимости

Инфузионният разтвор Таваник не трябва да се смесва с хепарин или алкални разтвори (напр. натриев бикарбонат).

### 6.3 Срок на годност

<i>Срок на годност на търговската опаковка:</i>	36 месеца
<i>Срок на годност след изваждане от външната опаковка</i>	3 дни (на вътрешна светлина)
<i>Срок на годност след пробиване на гумената запушалка</i>	(Вж. 6.6)

### 6.4 Специални условия на съхранение

Необходимо е да се пази от светлина. Това се гарантира при съхранение във външната опаковка.

### 6.5 Данни за опаковката

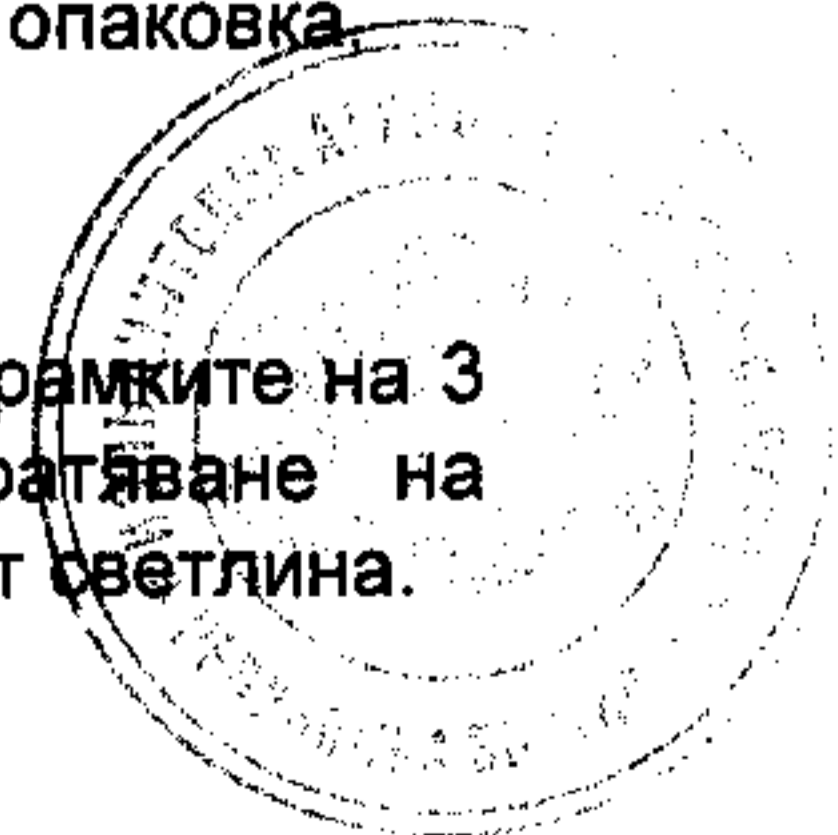
Флакони от стъкло тип I (50 или 100 ml) с гумена запушалка от хлорбутил, съдържащи бистър зеленикаво-жълт разтвор.

Размер на опаковката за флаконите от 50 ml: 1, 5 броя в търговска опаковка.

Размер на опаковката за флаконите от 100 ml: 1, 5, 20 броя в търговска опаковка.

### 6.6 Указания за употреба и работа

Инфузионният разтвор Таваник трябва да се изразходва незабавно (в рамките на 3 часа) след пробиване на гумената запушалка, с цел предотвратяване на бактериално замърсяване. По време на инфузия не се налага защита от светлина.



*Смесване с други инфузионни разтвори:*

Инфузионният разтвор Таваник е съвместим със следните инфузионни разтвори:

0,9% разтвор на натриев хлорид, USP

5% инжекционен разтвор на глюкоза, USP

2,5% глюкоза в разтвор на Рингер

Комбинирани разтвори за парентерално хранене (аминокиселини, въглехидрати, електролити).

За несъвместимости, вж. раздел 6.2.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Санофи-Авентис България ЕООД

1303 София, бул. Ал. Стамболийски 103

България

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

20020444 / 04.06.2002

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

04.06.2002

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември 2008

