

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavanic i.v.

ТАВАНИК i.v.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия.

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 контактнo-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 контактно-битов път пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно.
Усложнени инфекции на отделителната система включително пиелонефрит	250 mg ¹ веднъж дневно.
<u>Хроничен бактериален простатит</u>	<u>500 mg веднъж дневно</u>
Инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg два пъти дневно.

¹ 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		
	<u>250 mg на 24 часа</u>	<u>500 mg на 24 часа</u>	<u>500 mg на 12 часа</u>
Креатининов клирънс	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	След което:	След което:	След което:



хемодиализа и НАГД) ¹	125 mg/48 часа	125 mg/24 часа	125 mg/24 часа
----------------------------------	----------------	----------------	----------------

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

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.

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.

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 понижаване 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, (*l*-изомер на офлоксацин) инфузията трябва да се спре незабавно.

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 спряна



веднага. Пациентът трябва да получи поддържаща терапия ± незабавна специфична (напр. перорален ванкомицин). В тази клинична ситуация, продуктите блокиращи перисталтиката са противопоказани.

Тендинит

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).

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 понижавщи 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 нарушена бъбречна функция

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).

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 противовоспалителни средства, или други препарати понижават 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.

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.

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. 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 опит след пускане на медикамента в продажба.

Използвана е следната класификация на честотата:

много често	повече от 10%
често	1% до 10%
не често	0,1% до 1%
рядко	0,01% до 0,1%
много рядко	под 0,01%
изолирани случаи	

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.

Храносмилателна система, 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 явления

Не чести:	главоболие, замайване/вертиго, сънливост, безсъние
Редки:	парестезии, тремор, напрегнатост, възбуда, обърканост, гърчове
Много редки:	хипестезии, зрителни и слухови смущения, нарушения на вкуса и обонянието, халюцинации



Сърдечно-съдови явления

Редки:	тахикардия, хипотензия
Много редки	(анафилактоиден) шок

Скелетно-мускулни явления

Редки:	артралгии, миалгии, сухожилни увреждания включително тендинит (напр. на Ахиловото сухожилие)
Много редки:	скъсване на сухожилие (напр. на Ахиловото 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 <i>myasthenia gravis</i>
Изолирани случаи:	рабдомиолиза

Ефекти върху черния дроб и бъбреците

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)

Ефекти върху кръвта

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 възникват при прилагане на флуорохинолони

- 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 ≤ 2 mg/l, резистентни ≥ 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*¹ 10-35%

*Staphylococcus aureus*¹ methi-S

Staphylococcus coagulase negative methi-S (1) 0-30%

Staphylococcus saprophyticus

Стафилококи групи С и G



Streptococcus agalactiae
 Streptococcus pneumoniae¹ peni-I/S/R
 Streptococcus pyogenes¹

Аеробни грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter baumannii¹ 40%
 Citrobacter freundii¹ 7%
 Eikenella corrodens
 Enterobacter aerogenes 30%
 Enterobacter agglomerans
 Enterobacter cloacae¹ 7%
 Escherichia coli¹ 0-20%²
 Haemophilus influenzae¹ ampi-S/R
 Haemophilus parainfluenzae¹
 Klebsiella oxytoca
 Klebsiella pneumoniae¹ <u>5-10%</u>
 Moraxella catarrhalis¹ β+/β-
 Morganella morganii¹ 5%
 Pasteurella multocida
 Proteus mirabilis¹ 0-15%
 Proteus vulgaris
 Providencia rettgeri
 Providencia stuartii 35%
 Pseudomonas aeruginosa¹ 10-50%
 Serratia marcescens¹ 7%

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis
 Clostridium perfringens
 Peptostreptococcus

Други микроорганизми

Chlamydia pneumoniae¹
 Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis
 Legionella pneumophila¹
 Mycoplasma pneumoniae¹
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-R¹ Клиничната ефективност е доказана в клинични проучвания² (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%.



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

Разпределение

Приблизително 30-40% от левифлоксацин е свързан със серумните протеини. 500 mg веднъж дневно при многократно дозиране кумулират пренебрежимо. При дози на левифлоксацин 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 левифлоксацин в бронхиалната лигавица и ЕПТ след 500 mg са съответно 8,3 µg/g и 10,8 µg/ml. Те се достигат приблизително 1 час след приема.

Проникване в белодробната тъкан

Максимални концентрации на левифлоксацин в белодробната тъкан след 500 mg са приблизително 11,3 µg/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 левифлоксацин в от около 4,0 и 6,7 µg/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

Левифлоксацин 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 левифлоксацин са съответно 44 mg/l, 91 mg/l и 200 mg/l.

Метаболизъм

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

Левофлоксацин 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. Левофлоксацин 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.

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

Генотоксичност

Левофлоксацин 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 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.

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 ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните съставки

Разтворът за инфузии Таваник съдържа следните помощни съставки:

Натриев хлорид; натриев хидроокис; солна киселина (за корекция на рН до 4-8) и вода за инжекции. (Концентрация на 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

Срок на годност на търговската опаковка:	36 месеца
Срок на годност след изваждане от външната опаковка	3 дни (на вътрешна светлина)
Срок на годност след пробиване на гумената запушалка	(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 Вид и състав на 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, въглеhidрати, електролити).

За несъвместимости, вж. раздел 6.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AVENTIS PHARMA Deutschland GmbH

Bruningstrasse 50, D 65926 Frankfurt am Main, Germany

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА

20020444 / 04.06.2002



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

04.06.2002

10. ДАТА НА / ЧАСТИЧНА / АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

октомври 2004 г.

