

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства Здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «_02_»_02__2016 г.
№ __71__

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Таваник**

Торговое название

Таваник

Международное непатентованное название

Левифлоксацин

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 5 мг/мл, 100 мл

Состав

1 мл раствора содержит

активное вещество - левифлоксацин гемигидрат 5,1246 мг (эквивалентно 5,0000 мг левифлоксацина),

вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота хлороводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования.

Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.
Левифлоксацин.

Код АТХ J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

При пероральном приеме левифлоксацин всасывается быстро и почти полностью, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность составляет 99 - 100%.

Пища не оказывает значительного эффекта на всасывание левифлоксацина.

Устойчивая концентрация препарата достигается в течение 48 ч после приема по схеме в дозировке 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

Распределение

Около 30 - 40% левофлоксацина связывается с белком плазмы крови.

Средний объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после введения однократной и повторной дозы 500 мг, что указывает на обширное распределение в тканях организма.

Проникновение в ткани и жидкости тела

Было показано, что левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги, ткань легких, кожу (интерстициальная жидкость), ткань простаты и мочу. Однако левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация

Левофлоксацин почти полностью метаболизируется, метаболитами являются дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. Данные метаболиты содержат <5% дозы препарата и выделяются с мочой. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После приема левофлоксацина внутрь или в/в введения препарат относительно медленно выводится из плазмы ($t_{1/2}$: 6 - 8 ч). Выводится в основном почками (>85% введенной дозы).

Средний кажущийся общий клиренс левофлоксацина после введения однократной дозы 500 мг составил 175 +/- 29,2 мл/мин.

Не существует значительных различий в фармакокинетике левофлоксацина при внутривенном и пероральном способе применения, что подтверждает их взаимозаменяемость.

Линейность

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

На фармакокинетику левофлоксацина оказывает влияние почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается выведение препарата почками и почечный клиренс, увеличивается период полувыведения, как показано в нижеприведенной таблице.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после перорального приема однократной дозы 500 мг.

$Cl_{кр}$ [мл/мин]	<20	20 - 49	50 - 80
$Cl_{поч.}$ [мл/мин]	13	26	57
$t_{1/2}$ [ч]	35	27	9

Пациенты пожилого возраста

Не существует значительных отличий в фармакокинетике левофлоксацина у пациентов молодого и пожилого возраста, кроме связанных с различиями в клиренсе креатинина.

Половые различия

Отдельный анализ пациентов мужского и женского пола показал наличие очень незначительных половых различий в фармакокинетике левофлоксацина. Нет доказательств того, что данные половые различия обладают клинической значимостью.

Фармакодинамика

Таваник является синтетическим антибактериальным средством класса фторхинолонов и S(-) энантиомером рацемического лекарственного вещества офлоксацина. Являясь антибактериальным фторхинолоном, Таваник действует на комплекс ДНК-ДНК-гираза и топоизомеразу IV.

Степень бактерицидной активности Таваника зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}) или площади под кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

Основной механизм резистентности обусловлен мутацией *gyr-A*. Существует перекрёстная резистентность между Таваником и другими фторхинолонами.

В результате такого механизма действия между Таваником и другими классами антибактериальных средств нет перекрёстной резистентности.

Рекомендованные EUCAST критерии MIC для левофлоксацина с разграничением чувствительных микроорганизмов от умеренно чувствительных и умеренно чувствительных от резистентных представлены в таблице ниже, посвящённой результатам MIC теста (мг/л).

Клинические критерии MIC для левофлоксацина по EUCAST (20.06.2006 г.)

Патогенный организм	Чувствительный	Резистентный
Enterobacteriaceae	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae M. cararrhalis</i> ²	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Критерии, не связанные с разновидностями ³	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹- Критерий Ч/Н был увеличен с 1,0 до 2,0 во избежание широкого типа дистрибуции MIC. Критерии связаны с терапией высокими дозами.

²- Штаммы с показателем MIC выше критерия встречаются Ч/Н очень редко, и о них ещё не сообщалось. На любом из таких изолятов нужно повторить тесты по идентификации и на антимикробную чувствительность, и если результат подтвердится, изолят нужно послать в авторитетную лабораторию.

³- Критерии, не связанные с разновидностями, были установлены, главным образом, на основании фармакокинетических (фармакодинамических) данных, и они не зависят от дистрибуции показателей MIC отдельных штаммов.

Они предназначены для штаммов, в отношении которых ещё не указан специфичный для штамма критерий, а не для штаммов, в отношении которых

тестирование чувствительности не рекомендовано, или в отношении которых существует недостаточно доказательств, что штаммы под вопросом являются подходящим объектом для изучения (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамотрицательные анаэробы).

Рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов, CLSI (бывший NCCLS), критерии МИК для Таваника с разграничением чувствительных микроорганизмов от умеренно чувствительных и умеренно чувствительных от резистентных представлены в таблице ниже, посвящённой результатам МИС теста (мкг/мл) или теста на диффузию на диске (диаметр зоны в мм с использованием диска с 5 мкг Таваника).

Критерии МИС и диффузии на диске для Таваника по CLSI (M100-S17, 2007 г.)

Патогенный организм	Чувствительный	Резистентный
Enterobacteriaceae	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
не Enterobacteriaceae	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas matophilial</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мкг/мл ≥ 19 мм	≥ 4 мкг/мл ≤ 15 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i> , <i>M. cararrhalis</i> ¹	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>бета-гемолитический Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм

¹ - Отсутствие или редкая встречаемость резистентных штаммов исключает определение каких-либо категорий, отличных от «чувствительной» категории для штаммов, дающих результаты, которые наводят на мысль о «нечувствительной» категории; результаты теста по идентификации микроорганизма и на антимикробную активность следует подтвердить в авторитетной лаборатории с использованием референционного метода разведения, предлагаемого CLSI.

Преобладание резистентности у конкретных видов может изменяться в зависимости от географического положения и времени; желательно иметь данные о резистентности в конкретных регионах, особенно, при лечении тяжёлых инфекций. Необходимо получить рекомендации эксперта, если преобладание резистентности в конкретном регионе таково, что польза от лекарственного вещества сомнительна, по крайней мере, при некоторых типах инфекций.

Чувствительные микроорганизмы:

Аэробные грамположительные бактерии

*Staphylococcus aureus** чувствительный к метициллину, *Staphylococcus saprophyticus*, Стрептококки групп С и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**

Аэробные грамотрицательные бактерии

Burkholderia cepacia°, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus para-influenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Moraxella catarrhalis**, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*

Анаэробные бактерии

Peptostreptococcus

Другие

*Chlamydophylia pneumoniae**, *Chlamydophylia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*

Микроорганизмы, у которых возможна приобретённая резистентность

Аэробные грамположительные бактерии

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus aureus* резистентный к метициллину, Коагулазо-отрицательные *Staphylococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные бактерии

*Acinetobacter baumannii**, *Citrobacter freundii**, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Morganella morganii**, *Proteus mirabilis**, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**

Анаэробные бактерии

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus*°, *Bacteroides thetaiotamicron*°, *Bacteroides vulgatus*°, *Clostridium difficile*°.

*- клиническая эффективность была установлена в отношении чувствительных изолятов в одобренных клинических исследованиях.

° - естественная умеренная чувствительность.

При госпитальных инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, может потребоваться комбинированная терапия.

Показания к применению

Взрослым, для которых внутривенная терапия считается приемлемой, Таваник, раствор для инфузии показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония
- инфекции кожи и мягких тканей
- инфекции мочевыводящих путей с осложнениями, в т.ч. пиелонефрит
- хронический бактериальный простатит

Необходимо следовать официальным руководствам по соответствующему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Внутривенное применение:

Раствор Таваник для инфузий назначают исключительно в медленной внутривенной инфузии 1 или 2 раза в день. Дозировка зависит от вида и тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. После нескольких

дней начального, внутривенного лечения в зависимости от состояния больного можно перейти на пероральное лечение (250 мг или 500 мг таблетки Таваник). Учитывая биоэквивалентность пероральной и парентеральной форм, можно применять ту же самую дозировку.

Продолжительность внутривенной инфузии:

Продолжительность вливания для 250 мг раствора Таваник должна быть не менее 30 минут, а для 500 мг раствора для инфузии – не менее 60 минут (см. «Особые указания»).

Совместимость с другими растворами для инфузии:

Таваник, раствор для инфузий совместим со следующими растворами для инфузии:

- 0,9% физиологический раствор
- 5% раствор глюкозы для инъекций
- 2,5% раствор глюкозы в растворе Рингера,
- комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Несовместимость

Таваник 5 мг/мл, раствор для инфузий не подлежит смешиванию с гепарином и щелочными растворами (например, натрия гидрокарбонат).

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением тех, которые указаны выше.

Длительность терапии:

Длительность терапии зависит от течения заболевания (см. таблицу ниже). Подобно любой другой антибактериальной терапии, назначение Таваника (раствора и таблеток) следует продолжать ещё не менее 48-72 часов после наступления афебрильного состояния или появления признаков эрадикации бактерий.

Дозировка у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин)

Показание к применению	Суточная доза (в зависимости от тяжести заболевания)	Продолжительность лечения¹ (в зависимости от тяжести заболевания)
Внебольничная пневмония	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг 1 раз в сутки	7 - 14 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней

¹Продолжительность лечения включает внутривенное плюс пероральное лечение. Время, необходимое для перехода от внутривенного на пероральный прием зависит от клинической ситуации, от 2 до 4 дней.

Особые группы пациентов

Дозировка при нарушении почечной функции (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

Клиренс креатинина	Режим дозирования		
	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12ч
	<i>первая доза:</i> 250 мг	<i>первая доза:</i> 500 мг	<i>первая доза:</i> 500 мг
50-20 мл/мин	<i>далее:</i> 125 мг / 24 ч	<i>далее:</i> 250 мг / 24 ч	<i>далее:</i> 250 мг / 12 ч
19-10 мл/мин	<i>далее:</i> 125 мг / 48 ч	<i>далее:</i> 125 мг / 24 ч	<i>далее:</i> 125 мг / 12 ч
<10 мл/мин (в т.ч. гемодиализ и ХАПД) ¹	<i>далее:</i> 125 мг / 48 ч	<i>далее:</i> 125 мг / 24 ч	<i>далее:</i> 125 мг / 24 ч

¹После гемодиализа и хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) нет необходимости в дополнительной дозе препарата.

Больные с нарушенной функцией печени

Корректировка дозы для таких больных не требуется, поскольку Таваник не подвергается существенному метаболизму в печени и выводится, главным образом, почками.

Больные пожилого возраста

Корректировка дозы пожилым больным не требуется, за исключением той, которая может потребоваться в случае нарушения функции почек (см. «Особые указания» - «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT»).

Дети

Таваник противопоказан детям и находящимся в процессе роста подросткам.

Побочные действия

Приведенная ниже информация основана на данных клинических исследований с участием более чем 8300 пациентов, а также на опыте постмаркетингового наблюдения.

Внутри каждой группы, сформированной в зависимости от частоты возникновения, нежелательные эффекты представлены в порядке снижения их тяжести.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- бессонница, головная боль, головокружение
- тошнота, рвота, диарея
- повышение уровня печеночных ферментов например, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП))
- флебит
- реакция на месте инфузии (боль, покраснение)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- грибковая инфекция, включая инфекцию *Candida*
- резистентность патогена

- лейкопения, эозинофилия
- анорексия
- беспокойство
- состояние спутанности сознания, повышенная возбудимость
- сонливость, тремор, дисгевзия
- вертиго
- одышка
- боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор
- повышение уровня билирубина в крови
- сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз
- артралгия, миалгия
- повышение уровня креатинина в крови
- астения

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- тромбоцитопения, нейтропения
- ангионевротический отек, гиперчувствительность (см. «Особые указания»)
- гипогликемия, в особенности у пациентов с диабетом (см. «Особые указания»)
- психотические реакции (например, с галлюцинациями, паранойей)
- депрессия, агитация
- необычные сновидения, кошмары
- конвульсии (см. «Противопоказания» и «Особые указания»)
- парестезия
- нарушение зрения, такие как нечеткость (см. «Особые указания»)
- тиннитус
- тахикардия, сердцебиение
- гипотензия
- заболевания сухожилий (см. «Противопоказания» и «Особые указания»), включая тендинит (например, ахиллова сухожилия)
- мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, больных миастения гравис (см. «Особые указания»)
- острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита)
- пирексия

Частота неизвестна

- панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия
- анафилактический шок (анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата)
- анафилактоидный шок (кожно-слизистые реакции могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата)
- гипергликемия
- гипогликемическая кома (см. «Особые указания»)
- психотические расстройства с поведением, представляющим опасность для самого пациента, включая суицидальное мышление или попытку суицида (см. «Особые указания»)
- периферическая сенсорная нейропатия (см. «Особые указания»)
- периферическая сенсомоторная нейропатия (см. «Особые указания»)
- паросмия включая аносмию

- дискинезия, экстрапирамидное расстройство
 - агевзия
 - обморок
 - доброкачественная внутричерепная гипертензия
 - временная потеря зрения (см. «Особые указания»)
 - потеря, нарушение слуха
 - желудочковая тахикардия, которая может привести к остановке сердца.
 - желудочковая аритмия и трепетание-мерцание желудочков (наблюдается в основном у пациентов, имеющих факторы риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT на ЭКГ (см. «Особые указания и «Передозировка»)
 - бронхоспазм, аллергический пневмонит
 - диарея – геморрагическая, в очень редких случаях может указывать на наличие энтероколита, включая псевдомембранозный колит (см. «Особые указания»), панкреатит
 - желтуха и тяжелое повреждение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом, у пациентов с тяжелым основным заболеванием (см. «Особые указания»), гепатит
 - токсический эпидермальный некролиз Синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, реакция фотосенсибилизации (см. «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит
 - рабдомиолиз, разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия) (см. «Противопоказания» и «Особые указания»)
 - разрыв связок, мышц
 - артрит
 - боль (включая боль в спине, груди и конечностях)
- Прочие нежелательные эффекты, которые были связаны с применением фторхинолонов, включают:
- приступы порфирии у больных порфирией.

Противопоказания

- пациенты с гиперчувствительностью к левофлоксацину или другим хинолонам, а также прочим вспомогательным веществам
- пациенты с эпилепсией
- пациенты, имеющие в анамнезе заболевания сухожилий, связанные с применением фторхинолонов
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Фармакокинетика левофлоксацина не изменилась в клинически значимой степени, когда Таваник применялся вместе со следующими лекарственными средствами: кальция карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Взаимодействие лекарственных препаратов с препаратом Таваник:

Теофиллин, фенбуфен или другие подобные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Теофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные препараты

В ходе клинического исследования не было обнаружено фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина и теофиллина. Однако может наблюдаться значительное снижение порога эпилептической готовности при одновременном применении фторхинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов или других лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности.

При применении препарата одновременно с фенбуфеном концентрация левофлоксацина была приблизительно на 13% выше.

Пробенецид и Циметидин

Пробенецид и Циметидин оказывали статистически значимый эффект на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижался при применении препаратов циметидин (24%) и пробенецид (34%). Это объясняется тем, что оба лекарственных препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако при применении в дозах, использованных в ходе исследования, маловероятно, что статистически значимые кинетические различия будут обладать клинической значимостью.

Левофлоксацин следует с осторожностью применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Прочая важная информация

Исследования клинической фармакологии показали, что применение данного препарата вместе со следующими лекарственными средствами не оказывало никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина: карбонат кальция, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Действие препарата Таваник на другие лекарственные средства

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина увеличивался на 33% при применении вместе с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

Сообщалось о случаях повышения показателей коагуляционных проб (ПВ/МНО) и/или возникновения кровотечения, возможно, тяжелого, у пациентов, проходивших лечение с применением комбинации левофлоксацина и антагониста витамина К (например, варфарина). Таким образом, необходимо проводить мониторинг результатов коагуляционных проб у пациентов, проходящих лечение с применением антагонистов витамина К (см. «Особые указания»).

Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует с осторожностью применять у пациентов, принимающих препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. «Особые указания» Удлинение интервала QT).

В исследованиях фармакокинетических взаимодействий левофлоксацин не оказывал влияния на фармакокинетику теофиллина (маркерный субстрат CYP1A2), что указывает на то, что левофлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

Особые указания

Высока вероятность того, что метициллин-резистентный *золотистый стафилококк* также будет устойчив к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Следовательно, левофлоксацин не рекомендуется применять при лечении инфекций, которые были вызваны метициллин-резистентным стафилококком, или существуют такие подозрения, если результаты лабораторных анализов не подтвердили чувствительность микроорганизма к левофлоксацину (а также, если применение антибактериальных средств, обычно назначаемых при лечении инфекций, вызванных метициллин-резистентным стафилококком, считается нецелесообразным).

Резистентность *E. coli*, наиболее распространенного патогена, вызывающего инфекции мочевыводящих путей, к фторхинолонам варьирует в странах Европейского союза. При назначении препаратов рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

Легочная форма сибирской язвы: применение у человека основано на *in vitro* данных по чувствительности *Bacillus anthracis*, и данных доклинических исследований, наряду с ограниченным количеством клинических данных. Лечащим врачам следует обратиться к согласованным национальным и/или международным документам, касающимся лечения сибирской язвы.

Длительность инфузии

Следует соблюдать рекомендуемую продолжительность инфузионного вливания, которая составляет не менее 30 минут для 250 мг инфузионного раствора Таваника и не менее 60 минут для 500 мг инфузионного раствора. Об офлоксацине известно, что во время инфузии его может развиваться тахикардия и временное снижение артериального давления. В редких случаях, в результате сильного падения артериального давления возможна острая сосудистая недостаточность (циркуляторный коллапс). При признаках падения артериального давления во время инфузии левофлоксацина (*l*-изомера офлоксацина) следует незамедлительно прекратить вливание.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 7,8 ммоль (181 мг) натрия в 50 мл дозы и 15,8 ммоль (363 мг) в 100 мл дозы. Должно быть принято во внимание у пациентов с контролируемой диетой натрия.

Тендинит и разрыв сухожилий

В редких случаях может возникать тендинит. Наиболее часто поражается ахиллово сухожилие, тендинит может приводить к разрыву сухожилия. Тендинит и разрыв сухожилия, в некоторых случаях двусторонние, могут возникать в течение 48 ч после начала лечения левофлоксацином, также сообщалось о случаях возникновения данных патологий в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилий увеличивается у пациентов старше 60 лет, у пациентов, принимающих суточные дозы 1000 мг, а также при приеме кортикостероидов. Суточную дозу у пациентов пожилого возраста следует корректировать в зависимости от клиренса креатинина (см. «Способ применения и дозы»). Следовательно, необходимо вести тщательный мониторинг таких пациентов при назначении левофлоксацина. При возникновении симптомов тендинита всем пациентам следует обратиться к

лечащему врачу. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить применение левофлоксацина и начать соответствующее лечение поврежденного сухожилия (например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию) (см. «Противопоказания» и «Побочные действия»).

Заболевание, вызванное Clostridium difficile

Диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с примесью крови, во время или после лечения левофлоксацином (включая несколько недель после завершения лечения), может быть симптомом заболевания, вызванного *Clostridium difficile*. Заболевания, вызванные *Clostridium difficile*, могут варьировать по степени тяжести от легких до угрожающих жизни, при этом наиболее тяжелой формой является псевдомембранозный колит (см. «Побочные действия»). Таким образом, важно иметь в виду данный диагноз, если у пациентов развивается тяжелая диарея во время или после лечения с применением левофлоксацина. При подозрении на заболевание, вызванное *Clostridium difficile*, следует немедленно прекратить применение левофлоксацина и начать соответствующее лечение без промедления. Применение противоперистальтических препаратов в данной клинической ситуации противопоказано.

Пациенты, предрасположенные к возникновению судорог

Хинолоны могут снижать порог судорожной готовности и провоцировать судороги. Левофлоксацин противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе эпилепсию (см. «Противопоказания»), и, как и прочие хинолоны, данный препарат следует с особой осторожностью применять у пациентов, предрасположенных к возникновению судорог, или при проведении сопутствующего лечения применением лекарственных средств, активные вещества которых (например, теофиллин) снижают порог судорожной готовности (см. «Лекарственные взаимодействия»). В случае возникновения конвульсивных судорог (см. «Побочные действия») следует прекратить лечение с применением левофлоксацина.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов, имеющих скрытые или явные нарушения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, может наблюдаться предрасположенность к гемолитическим реакциям при проведении лечения хинолоновыми антибактериальными препаратами. Таким образом, при необходимости применения левофлоксацина у таких пациентов следует наблюдать их на предмет возникновения гемолиза.

Пациенты с нарушением функции почек

Так как левофлоксацин в основном экскретируется почками, у пациентов с нарушением их функции следует корректировать дозу Таваника (см. «Способ применения и дозы»).

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать тяжелые и потенциально летальные реакции гиперчувствительности, (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока), которые иногда возникают после введения первой дозы препарата (см. «Побочные действия»). Пациентам следует немедленно

прекратить лечение и связаться с лечащим врачом или врачом скорой помощи для оказания соответствующей неотложной помощи.

Тяжелые буллезные реакции

При применении левофлоксацина сообщалось о случаях возникновения тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона или токсического эпидермального некролиза (см. «Побочные действия»). Пациентам следует рекомендовать немедленно связаться с лечащим врачом при возникновении реакций на коже/слизистых оболочках перед тем, как продолжить лечение.

Дисгликемия

Как и при применении всех хинолонов, сообщалось о возникновении нарушений содержания глюкозы в крови, включая как гипо-, так и гипергликемию, которые обычно наблюдались у пациентов с диабетом, проходящих сопутствующее лечение с применением пероральных гипогликемических препаратов (например, глибенкламид) или инсулина. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У пациентов с диабетом рекомендуется тщательно следить за уровнем глюкозы в крови (см. «Побочные действия»).

Профилактика фотосенсибилизации

Сообщалось о возникновении фотосенсибилизации при применении левофлоксацина (см. «Побочные действия»). Для предотвращения развития фотосенсибилизации пациентам не рекомендуется без необходимости подвергаться воздействию сильного солнечного или искусственного УФ облучения (например, УФ лампа, солярий), во время лечения и в течение 48 ч после его прекращения.

Пациенты, проходящие лечение с применением антагонистов витамина К

Из-за возможного повышения показателей коагуляционных проб (ПВ/МНО) и/или возникновения кровотечения необходимо проводить мониторинг результатов коагуляционных проб у пациентов, проходящих лечение с применением комбинации левофлоксацина и антагониста витамина К (например, варфарина), при одновременном применении данных препаратов (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Психотические реакции

Сообщалось о случаях возникновения психотических реакций у пациентов, получавших хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях даже после однократного применения дозы левофлоксацина, подобные реакции прогрессировали до появления суицидальных мыслей и поведения, представляющего опасность для самого пациента (см. «Побочные действия»). В случае появления подобных реакций следует прекратить прием левофлоксацина и принять соответствующие меры. Левофлоксацин следует с осторожностью применять у больных психозом или при наличии в анамнезе психиатрических заболеваний.

Удлинение интервала QT

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, следует с осторожностью применять у пациентов, у которых существуют известные факторы риска удлинения интервала QT, такие как:

- врожденный синдром удлинения интервала QT
- сопутствующее применение лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики)
- нескорректированное нарушение баланса электролитов (например, гипокалиемия, гипомагниемия)
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Больные пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. Следовательно, фторхинолоны включая левофлоксацин, следует с осторожностью применять у данных групп пациентов (см. «Способ применения и дозы» *Пациенты пожилого возраста*, «Лекарственные взаимодействия», «Побочные действия», «Передозировка»).

Периферическая нейропатия

Сообщалось о возникновении у пациентов, получавших фторхинолоны, включая левофлоксацин, периферической сенсорной нейропатии и периферической сенсомоторной нейропатии, которые могли развиваться довольно быстро (см. «Побочные действия»). При появлении симптомов нейропатии следует прекратить применение левофлоксацина для предотвращения развития необратимых нарушений.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях некроза печени вплоть до печеночной недостаточности с летальным исходом при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелым основным заболеванием, например сепсис (см. «Побочные действия»). Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и связаться с лечащим врачом при появлении симптомов и признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд и болезненность живота.

Обострение миастении гравис

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов, страдающих миастенией гравис. Серьезные нежелательные реакции, включая случаи смерти и необходимости во вспомогательной искусственной вентиляции легких, которые возникали в период постмаркетингового наблюдения, были связаны с применением фторхинолонов у пациентов, страдающих миастенией гравис. Не рекомендуется применять левофлоксацин при наличии у пациента в анамнезе миастении гравис.

Нарушения зрения

При возникновении нарушений зрения или проявлении влияния приема препарата на глаза следует немедленно обратиться к офтальмологу.

Суперинфекция

Применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов. При возникновении суперинфекции в период лечения следует принять соответствующие меры.

Влияние на результаты лабораторных исследований

У пациентов, проходящих лечение с применением левофлоксацина, анализ на определение опиатов в моче может давать ложноположительные результаты. Может потребоваться подтвердить результаты анализов на наличие опиатов с использованием более специфичного метода.

Левофлоксацин может подавлять рост *Mycobacterium tuberculosis* и, следовательно, быть причиной ложноотрицательных результатов бактериологической диагностики туберкулеза.

Беременность

Существует ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Доклинические исследования, не выявили прямых или косвенных вредных воздействий с точки зрения репродуктивной токсичности. Однако в отсутствие клинических данных, а также вследствие того, что экспериментальные данные подтверждают риск повреждения фторхинолонами хрящей, несущих весовую нагрузку в растущем организме, не следует применять левофлоксацин у беременных женщин.

Период лактации

Таваник противопоказан женщинам в период грудного вскармливания. На данный момент недостаточно информации относительно выделения левофлоксацина с грудным молоком; однако известно, что другие фторхинолоны выделяются с грудным молоком. В отсутствие клинических данных, а также вследствие того, что экспериментальные данные подтверждают риск повреждения фторхинолонами хрящей, несущих весовую нагрузку в растущем организме, не следует применять левофлоксацин у женщин в период грудного вскармливания.

Фертильность

Левофлоксацин не вызывал нарушение фертильности или репродуктивной функции в доклинических исследованиях.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Некоторые побочные действия, например, головокружение, сонливость, нарушения зрения, могут снизить способность больного к концентрации внимания и скорость его реакций, что может представлять опасность в ситуациях, где такие способности особенно важны (например, при управлении автомобилем и рабочими механизмами).

Передозировка

Согласно результатам исследования доклинической токсичности или исследований клинической фармакологии, проведенных с применением сверхтерапевтических доз препарата, к наиболее важным признакам, появления которых можно ожидать после острой передозировки препаратом Таваник® в таблетках, относятся симптомы со стороны нервной системы, такие как

спутанность сознания, головокружение, нарушение сознания и конвульсивные судороги, удлинение интервала QT.

В ходе постмаркетингового наблюдения отмечались эффекты со стороны ЦНС, такие как состояние спутанности сознания, конвульсии, галлюцинации и тремор.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение. Необходимо проводить ЭКГ-мониторинг из-за возможности удлинения интервала QT. Для защиты слизистой оболочки желудка можно применять антацидные средства. Гемодиализ, включая перитонеальный диализ и ПАПД, неэффективны в выведении левофлоксацина из организма. Не существует специфического антидота.

Форма выпуска и упаковка

По 100 мл препарата разливают во флаконы из бесцветного стекла, укупоренные крышками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

При комнатном освещении раствор для инфузий может храниться без светозащиты не более 3 дней!

Раствор до использования должен всегда находиться в упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Не применять по истечении срока годности.

Срок хранения

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Адрес местонахождения: Brünningstrasse, 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Республика Казахстан

050013 г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-26-96

e-mail: quality.info@sanofi.com