

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от « 23 » 05 _____ 2016г.
№N002083
от « 06 » 06 _____ 2016г.
№N002259

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

ТАВАНИК

Торговое название

Таваник

Международное непатентованное название

Левифлоксацин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит *активное вещество* - левофлоксацин гемигидрат 256,230 мг (эквивалентно левофлоксацину 250,00 мг) или левофлоксацин гемигидрат 512,460 мг (эквивалентно левофлоксацину 500,00 мг), *вспомогательные вещества*: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза), кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат, *состав пленочной оболочки*: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза), макрогол 8000, титана диоксид (Е 171) - 1.358 мг или 2.716 мг, тальк, железа (III) оксид красный (Е 172) – 0.007 мг или 0.014 мг, железа (III) оксид желтый (Е 172) – 0.007 мг или 0.014 мг.

Описание

Таблетки продолговатой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтовато-белого до красновато-белого цвета, с риской для разлома (для дозировок 250 мг и 500 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты - производные хинолона. Фторхинолоны.
Левифлоксацин.
Код АТХ J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

При пероральном приеме левофлоксацин 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 левофлоксацина.

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 организма

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 метаболизируется незначительно, 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
--------------------	-----	---------	---------

$Cl_{\text{поч.}}$ [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

Левофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат класса фторхинолонов, S (-) энантиомер рацемического активного вещества офлоксацина.

Механизм действия

Являясь антибактериальным средством группы фторхинолонов, левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гираза и топоизомеразу IV.

Соотношение ФК/ФД

Степень бактерицидной активности левофлоксацина зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке (C_{max}) или площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК).

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину приобретается постепенно путем мутации сайта-мишени в топоизомеразах II типа, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Прочие механизмы резистентности, такие как барьеры проницаемости (часто у *Pseudomonas aeruginosa*) и отток веществ из клетки также могут влиять на восприимчивость к левофлоксацину.

Наблюдается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Из-за особенностей механизма действия, в целом, не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных препаратов.

Пограничные значения

Рекомендованные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) пограничные значения МИК для левофлоксацина, с проведением различий между чувствительными микроорганизмами и умеренночувствительными, а также между умеренно чувствительными и резистентными микроорганизмами, представлены ниже в таблице для тестирования на МИК (мг/л).

Рекомендованные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам клинические пограничные значения МИК для левофлоксацина (версия 2.0, 01.01.2012 г.):

Патоген	Чувствительность	Резистентность
Энтеробактерии	≤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</i> ^{2 3}	≤1 мг/л	>1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 мг/л	>1 мг/л
Пограничные значения, не связанные с видом микроорганизмов ⁴	≤1 мг/л	>2 мг/л

1. Пограничные значения для левофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз препарата.

2. Может наблюдаться низкий уровень резистентности к фторхинолонам (МИК препарата ципрофлоксацин 0,12-0,5 мг/л), однако нет доказательств того, что данная резистентность имеет клиническую значимость при инфекциях дыхательных путей палочкой *H. influenzae*.

3. Штаммы, у которых значения МИК выше пограничных значений чувствительности встречаются очень редко, или о них еще не сообщалось. Анализы на идентификацию и чувствительность к антимикробным препаратам с использованием любого подобного изолята следует повторить, и если результат подтверждается, нужно отправить изолят в справочную лабораторию. Пока не будут получены данные по клиническому ответу для подтвержденных изолятов с МИК выше уровня пограничных значений резистентности в настоящий момент, такие изоляты должны считаться резистентными.

4. Пограничные значения применимы для дозы 500 мг x 1 до 500 мг x 2 для перорального приема и 500 мг x 1 до 500 мг x 2 для в/в введения.

Распространение резистентности может варьироваться географически и с течением времени (для отдельных видов), желательно получить информацию по локальной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за советом эксперта, если локальная резистентность настолько распространена, что ставится под сомнение польза от применения препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекций.

Обычно восприимчивые виды микроорганизмов

Аэробные грамположительные бактерии

Bacillus anthracis

Метициллинчувствительный Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, группа C и G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные бактерии

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Анаэробные бактерии

Peptostreptococcus

Прочие

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Виды, для которых приобретенная резистентность может представлять проблему

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecalis

Метициллин-резистентный[#] *Staphylococcus aureus*

Коагулазонегативный *Staphylococcus spp*

Аэробные грамотрицательные бактерии

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Анаэробные бактерии

Bacteroides fragilis

Штаммы, обладающие природной резистентностью

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecium

[#]Метициллин-резистентный *S. aureus* с большой долей вероятности также обладает ко-резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

Показания к применению

Взрослые пациенты для лечения следующих инфекций (см. «Особые указания» и «Фармакодинамика»):

- острый бактериальный синусит
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Для вышеперечисленных инфекций Таваник следует применять только в тех случаях, когда обоснована невозможность использования антибактериальных

средств, которые обычно рекомендуются в качестве стартовой терапии данных инфекций.

- пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (см. «Особые указания»)

- хронический бактериальный простатит

- неосложненный цистит (см. «Особые указания»)

- легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение (см. «Особые указания»)

Препарат Таваник в таблетках также может применяться для завершения курса лечения у пациентов, у которых наблюдалось улучшение после проведения стартовой терапии с введением левофлоксацина внутривенно.

Необходимо следовать официальным руководствам по соответствующему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь 1 или 2 раза в сутки. Дозировка зависит от типа и тяжести инфекции, а также чувствительности предполагаемого возбудителя.

Препарат Таваник в таблетках также может применяться для завершения курса лечения у пациентов, у которых наблюдалось улучшение после проведения стартовой терапии с введением левофлоксацина внутривенно; учитывая биоэквивалентность парентеральной и пероральной форм, можно использовать ту же дозировку.

Дозировка

Препарат Таваник в таблетках рекомендуется к применению в следующих дозах:

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

Показание к применению	Суточная доза (в зависимости от тяжести заболевания)	Продолжительность лечения (в зависимости от тяжести заболевания)
Острый бактериальный синусит	500 мг 1 раз в сутки	10 - 14 дней
Обострение хронического бронхита бактериальной этиологии	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
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
Неосложненный цистит	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
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
Легочная форма сибирской язвы	500 мг 1 раз в сутки	8 недель

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

	Режим дозирования		
	250 мг / 24 ч	500 мг / 24 ч	500 мг / 12 ч
Клиренс креатинина	<i>Первая доза:</i> 250 мг	<i>Первая доза:</i> 500 мг	<i>Первая доза:</i> 500 мг
50-20 мл/мин	<i>Затем:</i> по 125 мг/24 ч	<i>Затем:</i> по 250 мг/24 ч	<i>Затем:</i> по 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	<i>Затем:</i> по 125 мг/48 ч	<i>Затем:</i> по 125 мг/24 ч	<i>Затем:</i> по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин (в том числе гемодиализ и ПАПД) ¹	<i>Затем:</i> по 125 мг/48 ч	<i>Затем:</i> по 125 мг/24 ч	<i>Затем:</i> по 125 мг/24 ч

¹ После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз препарата.

Нарушение функции печени

Не требуется коррекция дозы препарата, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени и в основном выводится почками.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста, кроме случаев, связанных с функцией почек (см. «Особые указания» - «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT»).

Пациенты детского возраста

Таваник противопоказан к применению у детей и подростков (см. «Противопоказания»).

Способ применения

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. При подборе доз таблетки можно разломить по разделительной линии. Препарат можно принимать во время еды или между приемами пищи. Таваник в таблетках следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо диданозина (*только лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества с соединениями алюминия или магния*), а также назначения сукральфата, так как при этом может наблюдаться снижение всасывания препарата (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Разделительная линия на таблетке позволяет корректировать дозу для пациентов с нарушением функции почек.

Как и в случае всех остальных лекарственных средств, неиспользованный препарат следует утилизировать соответствующим образом согласно местным природоохранным правилам.

Побочные действия

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

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- бессонница, головная боль, головокружение
- тошнота, рвота, диарея
- повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ)

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 анафилactoидные реакции могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата)
 - анафилactoидный 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 этим заболеванием.

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

Действие других лекарственных средств на Таваник

Соли железа, цинка, антацидные препараты, содержащие магний или алюминий, диданозин

Всасывание левофлоксацина значительно снижается при применении одновременно с препаратом Таваник в таблетках солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо диданозина (*только формы диданозина, содержащие буферные вещества с алюминием или магнием*).

Одновременное применение фторхинолонов и поливитаминных препаратов, имеющих в своем составе цинк, снижает их всасывание при пероральном приеме. Рекомендуется не принимать препараты, содержащие двух- или трехвалентные катионы, такие как соли железа, цинка, антацидные препараты, содержащие магний или алюминий, либо диданозин (*только лекарственные формы, содержащие буферные вещества с алюминием или магнием*) за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата Таваник в таблетках (см. «Способ применения и дозы»). Соли кальция оказывают минимальный эффект на всасывание левофлоксацина при пероральном приеме.

Сукральфат

Биодоступность препарата Таваник в таблетках значительно снижается при применении его одновременно с сукральфатом. Если пациенту необходимо принимать и сукральфат, и Таваник, лучше всего принимать сукральфат через 2 часа после приема препарата Таваник в таблетках (см. «Способ применения и дозы»).

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 хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов или других лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности.

Концентрации левофлоксацина были приблизительно на 13% выше в присутствии фенбуфена, чем при приеме только левофлоксацина.

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.

Левифлоксацин 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 левифлоксацина: карбонат кальция, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Действие препарата Таваник на другие лекарственные средства

Циклоспорин

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

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 левифлоксацина 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

Левифлоксацин, 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).

Другая важная информация

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

Другие виды взаимодействия

Пища

Не было отмечено клинически значимого взаимодействия с пищей. Таким образом, препарат Таваник в таблетках можно принимать независимо от приема пищи.

Особые указания

Высока вероятность того, что метициллин-резистентный *S.aureus* также будет устойчив к фторхинолонам, включая левифлоксацин. Следовательно, левифлоксацин не рекомендуется применять при лечении инфекций, которые были вызваны метициллин-резистентным золотистым стафилококком, или существуют такие подозрения, кроме тех случаев, когда лабораторные анализы подтвердили восприимчивость микроорганизма к левифлоксацину (а также, если применение антибактериальных средств, обычно назначаемых при лечении инфекций, вызванных метициллин-резистентным стафилококком, считается нецелесообразным).

Левифлоксацин можно применять при лечении острого бактериального синусита и обострения хронического бронхита в случае правильной диагностики этих инфекций.

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 восприимчивости *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.

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 левифлоксацином, 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, у пациентов, принимающих кортикостероиды, и у пациентов с трансплантацией почек, сердца и легких. 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 левифлоксацина. При возникновении симптомов тендинита всем пациентам следует обратиться к лечащему врачу. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить применение левифлоксацина 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 левифлоксацином (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 левифлоксацина. При подозрении на заболевание, вызванное *Clostridium difficile*, следует немедленно прекратить применение левифлоксацина 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. Левифлоксацин 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 с 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, гипомagneмия)
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Больные пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QTc. 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 невосприимчивых 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

Лев офлоксацин не вызывал нарушение фертильности или репродуктивной функции в доклинических исследованиях.

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

Некоторые нежелательные эффекты (например, головокружение/вертиго, сонливость, нарушения зрения) могут ухудшать способность пациента концентрировать внимание и снижать реакцию, и, следовательно, создавать риск в ситуациях, когда эти качества крайне важны (управление автотранспортом или работа с оборудованием).

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, а также реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота и эрозии слизистой оболочки ЖКТ.

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.

Формы выпуска и упаковка

По 5 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя
Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
Санофи-Авентис Франция, Франция

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

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013,

г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

е-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

е-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com