

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті төрағасының  
2018\_ жылғы “\_13\_” \_\_\_04\_\_\_\_  
№\_N014504\_\_\_ бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық  
Таваник**

**Саудалық атауы**

Таваник

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Левофлоксацин

**Дәрілік түрі**

Инфузияға арналған 5 мг/мл, 100 мл ерітінді

**Құрамы**

1 мл ерітіндінің құрамында

*белсенді зат* - 5,1246 мг левофлоксацин гемигидраты (5,0000 мг левофлоксацинге баламалы),

*қосымша заттар*: натрий хлориді, концентрацияланған хлорлысутек қышқылы, натрий гидроксиді, инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**

Жасыл-сары түсті мөлдір ерітінді

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттар.

Микробқа қарсы препараттар - хинолон туындылары. Фторхинолондар.

Левофлоксацин.

АТХ коды J01MA12

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

*Сіңуі*

Левофлоксацинді ішке қабылдаған кезде 1-2 сағат ішінде плазмада ең жоғары концентрациясына жете отырып, жылдам және толығымен дерлік сіңеді. Абсолютті биожетімділігі 99 - 100% құрайды.

Тамақ левофлоксациннің сіңуіне елеулі әсер етпейді.

Препарат тұрақты концентрациясына сызба бойынша тәулігіне 1 немесе 2 рет 500 мг дозада қабылданғаннан кейін 48 сағат ішінде жетеді.

#### *Таралуы*

Левифлоксациннің 30 - 40% жуығы қан плазмасындағы ақуыздармен байланысады.

Левифлоксациннің орташа таралу көлемі бір реттік және қайталанған 500 мг дозаны енгізуден кейін шамамен 100 л құрайды, бұл организмнің тіндеріне кең таралатынын көрсетеді.

#### *Тіндерге және дене сұйықтығына өтуі*

Левифлоксациннің бронх шырышты қабығына, эпителиальді төсеніш сұйықтығына, альвеолярлық макрофагқа, өкпе тініне, тері (интерстициальді сұйықтық), простата тіндеріне және несепке өтетіні айғақталды. Алайда левифлоксацин жұлын сұйықтығына нашар өтеді.

#### *Биотрансформация*

Левифлоксацин толық дерлік метаболизденеді, дезметил-левифлоксацин және N-оксид левифлоксацин метаболиті болып табылады. Бұл метаболиттер ішінде препараттың <5% дозасы бар және несеппен шығарылады. Левифлоксацин стереохимиялық тұрғыда тұрақты және хиральді инверсияға ұшырамайды.

#### *Шығарылуы*

Левифлоксацинді ішке қабылдаудан кейін немесе к/і енгізуден кейін препарат плазмадан салыстырмалы түрде баяу ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 сағ) шығарылады. Негізінен бүйрек арқылы шығарылады (енгізілген дозаның >85%-ы).

Левифлоксациннің 500 мг бір реттік дозасын енгізуден кейін болжамды орташа жалпы клиренсі  $175 \pm 29,2$  мл/мин құрайды.

Көктамыр ішіне және пероральді түрде қолдану тәсілінде левифлоксацин фармакокинетикасында елеулі айырмашылық болмайды, бұл олардың өзара алмастырылатынын растайды.

#### *Дозаға байланыстылығы*

Левифлоксацин фармакокинетикасы 50-ден 1000 мг дейінгі дозалар ауқымында дозаға байланысты болып табылады.

#### *Пациенттердің ерекше тобы*

##### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Левифлоксацин фармакокинетикасына бүйрек жеткіліксіздігі әсер етеді. Бүйрек функциясы төмендегенде препараттың бүйрек арқылы шығарылуы және бүйрек клиренсі азаяды және төменде келтірілген кестеде көрсетілгендей, жартылай шығарылу кезеңі ұлғаяды.

Бір реттік 500 мг дозаны пероральді түрде қабылдағаннан кейінгі бүйрек жеткіліксіздігіндегі фармакокинетикасы.

Cl <sub>кр</sub> [мл/мин]	<20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>бүйрек</sub> [мл/мин]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [сағ.]	35	27	9

### Егде жастағы пациенттерде

Жас және егде жастағы пациенттер арасында креатинин клиренсімен байланысқан айырмашылықтарды қоспағанда, левофлоксацин фармакокинетикасында елеулі айырмашылықтар жоқ.

### Жыныстық айырмашылықтары

Еркек және әйел жынысты пациенттер арасында жеке-жеке жүргізілген талдаулар әртүрлі жыныстағылар арасында левофлоксацин фармакокинетикасынан өте елеусіз айырмашылықты анықтады. Бұл жыныстық айырмашылықтардың клиникалық мәні барының айғағы жоқ.

### Фармакодинамикасы

Таваник офлоксациннің рацемиялық дәрілік затының фторхинолондар және S(-) энантиомерлер сыныбының синтетикалық бактерияға қарсы дәрісі болып табылады. Таваник бактерияға қарсы фторхинолон бола отырып, ДНҚ-ДНҚ-гираза мен IV топоизомераза кешеніне әсер етеді.

Таваник препаратының бактерицидті белсенділігінің дәрежесі қансарысуындағы (C<sub>max</sub>) ең жоғары концентрациясының немесе қисық асты алаңының (AUC) және ең төменгі тежейтін концентрацияның (ЕТТК) арақатысына байланысты болады.

Төзімділігінің негізгі механизмі *gyr-A* өзгеруімен негізделген. Таваник және басқа да фторхинолондар арасында айқаспалы төзімділік болады.

Осындай әсер ету механизмі нәтижесінде Таваник пен бактерияға қарсы дәрілердің басқа да кластары арасында айқаспалы төзімділік жоқ.

Левофлоксациндер үшін MIC критерийінің ұсынылған EUCAST орташа сезімталдықтан және төзімділіктен орташа сезімталдыққа дейін сезімтал микроорганизмдерге шек қою MIC тест (мг/л) нәтижелеріне арналған, төменде көрсетілген кестеде ұсынылған.

EUCAST бойынша левофлоксацинге арналған MIC клиникалық критерийлері (20.06.2006 ж.)

Патогендік организм	Сезімтал	Төзімді
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> <sup>1</sup>	≤ 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> <sup>2</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Әртүрлілікпен <sup>3</sup> критерийлер	байланыспаған ≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<sup>1</sup>- С/ЖС критерийі МІС дистрибуциясының кең түрін болдырмас үшін 1,0-ден 2,0-ге дейін ұлғайтылған. Критерийлер жоғары дозалы емдермен байланысқан.

<sup>2</sup>- Критерийден жоғары МІС көрсеткіштері бар штамдар С/ЖС-де өте сирек кездеседі, және олар туралы әлі хабарланған жоқ. Осындай изоляттардың кез келгеніне ұқсастығы және микробқа қарсы сезімталдығы бойынша тесттерді қайталау керек, және егер нәтижесі расталса, изолятты авторитетті зертханаға жіберу керек.

<sup>3</sup>- Критерийлер, әртүрлілікпен байланыспаған, олар белгіленген, ең бастысы, фармакокинетикалық (фармакодинамикалық) деректер негізінде белгіленген, және олар жеке штамдардың МІС көрсеткіштерінің дистрибуциясына байланысты болмайды.

Олар критерий штаммы үшін әлі ерекше көрсетілмегендерге қатысты штамдарға арналған, олар сезімталдығын тестілеуге ұсынылмаған штамдарға, немесе зерттеу үшін жарамды объект болу мәселелері шешілмеген, дәлелдері жеткіліксіз мөлшердегі штамдарға қатысты арналмаған (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамтеріс анаэробтар).

Клиникалық және зертханалық стандарттар институты ұсынған CLSI (бұрынғы NCCLS), МИК критерийлері Таваник үшін орташа сезімталдықтан және төзімділіктен орташа сезімталдыққа дейін сезімтал микроорганизмдерге шек қою МІС тест (мг/л) нәтижелеріне немесе дисктегі диффузия тестіне (мм-дегі аумақ диаметрі Таваник 5 мкг дискімен бірге қолданылған) арналған төменде көрсетілген кестеде ұсынылған.

МІС критерийлері және CLSI бойынша Таваникке арналған дисктегі диффузиялар (M100-S17, 2007 ж.)

Патогенді организм	Сезімтал	Төзімді
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2 мкг/мл ≥17 мм	≥8 мкг/мл ≤13 мм
<i>Enterobacteriaceae</i> емес	≤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. catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤2 мкг/мл ≥17 мм	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 мкг/мл ≥17 мм	≥8 мкг/мл ≤13 мм
бета-гемолитикалық <i>Streptococcus</i>	≤2 мкг/мл ≥17 мм	≥8 мкг/мл ≤13 мм

<sup>1</sup>- төзімді штамдардың болмауы немесе сирек кездесушілігі «сезімтал емес» санаттар туралы ойға салатын нәтижелер беретін, штамдарға арналған «сезімтал» санаттан жақсысы, қандайда бір санаттың анықталуын болдырмайды; микроорганизмдердің ұқсастығы жөніндегі және микробқа қарсы белсенділігіне тесттер нәтижелерін CLSI ұсынған сұйылтудың референционды әдісті пайдалана отырып беделді зертханаларда растау керек.

Нақты түрлерінде төзімділікке ие болу географиялық орналасуына және уақытына байланысты өзгеруі мүмкін; нақты бір аумақтарда төзімді болатыны туралы деректері болған жөн, әсіресе, ауыр инфекцияларды емдеген кезде. Нақты аумақта төзімділігіне ие болуы дәрілік заттан болатын пайда күмәнді болса, қалай болғанда да, инфекциялардың кейбір түрлерінде сарапшыдан ұсынымдар алу қажет.

Сезімтал микроорганизмдер:

*Аэробты грамоң бактериялар*

*Staphylococcus aureus\** метициллинге сезімтал, *Staphylococcus saprophyticus*, С және G топтарының Стрептококктары, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae\**, *Streptococcus pyogenes\**

*Аэробты грамтеріс бактериялар*

*Burkholderia cepacia*<sup>o</sup>, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae\**, *Haemophilus para-influenzae\**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae\**, *Moraxella catarrhalis\**, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*

*Анаэробты бактериялар*

*Peptostreptococcus*

*Басқалары*

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

Жүре пайда болған төзімділігі бар микроорганизмдер

*Аэробты грамоң бактериялар*

*Enterococcus faecalis\**, *Staphylococcus aureus* метициллинге төзімді, Коагулазо-теріс *Staphylococcus spp.*

*Аэробты грамтеріс бактериялар*

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

*Анаэробты бактериялар*

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*<sup>o</sup>, *Bacteroides thetaiotamicron*<sup>o</sup>, *Bacteroides vulgatus*<sup>o</sup>, *Clostridium difficile*<sup>o</sup>.

\*- клиникалық тиімділігі мақұлданған клиникалық зерттеулердегі сезімтал изоляттарға қатысты белгіленген.

<sup>o</sup> - табиғи орташа сезімталдық.

*Pseudomonas aeruginosa* туындатқан ауруханалық инфекциялар кезінде біріктірілген ем жүргізу қажет болуы мүмкін.

### **Қолданылуы**

Көктамыршілік ем қолайлы деп саналатын ересектерге Таваник инфузияға арналған ерітіндісі левофлоксацинге сезімтал микроорганизмдерден туындаған келесі инфекцияларды емдеу үшін көрсетілімде:

- ауруханадан тыс пневмонияда
- тері мен жұмсақ тіндер инфекцияларында
- асқынулары бар несеп шығару жолдарының инфекцияларында, оның ішінде пиелонефритте
- созылмалы бактериялық простатитте

Бактерияларға қарсы дәрілерді тиісінше қолдану бойынша ресми нұсқауларды басшылыққа алу керек.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

*Көктамыршілік қолданылуы:*

Таваник инфузияға арналған ерітіндісін күніне 1 немесе 2 рет тек қана баяу көктамыршілік инфузия түрінде тағайындайды. Дозалауы инфекцияның түрі мен ауырлығына және шамаланған қоздырғыштар сезімталдығына байланысты болады. Бастапқы, көктамыр ішілік емнің бірнеше күнінен кейін науқастың хал-жағдайына қарай пероральді емге көшуге болады (Таваник 250 мг немесе 500 мг таблеткалары). Пероральді және парентеральді түрлерінің биобаламалылығын ескере отырып, дәл сол дозаны қолдануға болады.

*Көктамыршілік инфузия ұзақтығы:*

Таваник 250 мг ерітіндісі үшін құю ұзақтығы 30 минуттан кем болмауы керек, ал инфузияға арналған 500 мг ерітіндісі үшін – 60 минуттан кем болмауы керек.

*Инфузияға арналған басқа ерітінділермен үйлесімділігі:*

Таваник, инфузияға арналған ерітіндісі инфузияға арналған келесі ерітінділермен үйлесімді:

- 0,9% физиологиялық ерітінді
- инъекцияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі
- Рингер ерітіндісіндегі 2,5% глюкоза ерітіндісі,
- парентеральді қоректендіруге арналған біріктірілген ерітінділер (амин қышқылдары, көмірсулар, электролиттер).

*Үйлесімсіздігі*

Таваник 5 мг/мл, инфузияға арналған ерітіндісі гепаринмен және сілтілік ерітінділермен (мысалы, натрий гидрокарбонаты) араластыруға жатпайды. Бұл дәрілік препаратты жоғарыда көрсетілгендерді қоспағанда басқадай дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

*Емнің ұзақтығы:*

Емнің ұзақтығы аурудың өту барысына қарай болады (төмендегі кестені қараңыз). Кез келген басқа да бактерияға қарсы емдер тәрізді Таваник препараты (ерітінді және таблетканы) тағайындауды афебрильді жағдайдың басталуынан немесе бактерия эрадикациялары белгілерінің пайда болуынан кейін тағы да 48-72 сағаттан кем емес уақыт жалғастыру керек.

Қалыпты бүйрек функциясы бар пациенттерде дозалау (креатинин клиренсі > 50 мл/мин)

Қолданылуы	Тәуліктік дозасы (аурудың ауырлығына қарай)	Емнің ұзақтығы <sup>1</sup> (аурудың ауырлығына қарай)
Ауруханадан тыс пневмония	500 мг тәулігіне 1 немесе 2 рет	7 - 14 күн
Пиелонефрит	500 мг тәулігіне 1 рет	7 - 10 күн
Несеп шығару жолдарының асқынған инфекциясы	500 мг тәулігіне 1 рет	7 - 14 күн
Бактериялық созылмалы простатит	500 мг тәулігіне 1 рет	28 күн
Тері және жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары	500 мг тәулігіне 1 немесе 2 рет	7 - 14 күн

<sup>1</sup>Емнің ұзақтығына көктамыршілік плюс пероральді ем қосылады.

Көктамыршіліктен пероральді қабылдауға өту үшін қажет уақыт клиникалық жағдайға байланысты, 2 күннен 4 күнге дейін.

#### Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы кезіндегі дозалар (креатинин клиренсі ≤ 50 мл/мин)

Креатинин клиренсі	Дозалау режимі		
	250 мг/24 сағ.	500 мг/24 сағ.	500 мг/12 сағ.
	<i>бірінші доза:</i> 250 мг	<i>бірінші доза:</i> 500 мг	<i>бірінші доза:</i> 500 мг
50-20 мл/мин	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 24 сағ.	<i>одан әрі:</i> 250 мг / 24 сағ.	<i>одан әрі:</i> 250 мг / 12 сағ.
19-10 мл/мин	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 48 сағ.	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 24 сағ.	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 12 сағ.
<10 мл/мин (оның ішінде гемодиализ және САПД) <sup>1</sup>	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 48 сағ.	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 24 сағ.	<i>одан әрі:</i> 125 мг / 24 сағ.

<sup>1</sup> Гемодиализден және созылмалы амбулаториялық перитонеальді диализден (САПД) кейін препараттың қосымша дозасының қажеті болмайды.

*Бауыр функциясы бұзылуы бар аурулар*

Бұндай науқастар үшін доза түзету талап етілмейді, өйткені Таваник бауырда елеулі метаболизмге ұшырамайды және негізінен бүйрекпен шығарылады.

*Егде жастағы науқастар*

Егде жастағы науқастарда доза түзетілуі талап етілуі мүмкін бүйрек функциясы бұзылуы жағдайын қоспағанда, доза түзету талап етілмейді («Айрықша нұсқауларын» - «Тендинит және сіңір үзілуі» және «QT аралығының ұзаруы» қараңыз).

*Балалар*

Таваник балаларға және өсу үдерісіндегі жасөспірімдерге қарсы көрсетілімде.

### **Жағымсыз әсерлері**

Төменде берілген ақпарат 8300-ден астам пациент қатысқан клиникалық зерттеулер деректеріне, сондай-ақ постмаркетингтік бақылау тәжірибесіне негізделген.

Туындау жиілігіне қарай қалыптастырылған әр топтың ішіндегі жағымсыз әсерлер олардың ауырлығының төмендеу тәртібімен берілген.

*Жиі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

- ұйқысыздық,
- бас ауыру, жеңіл бас айналу
- флебит
- диарея, жүрек айну, құсу
- бауыр ферменттері (АЛТ/АСТ, сілтілік фосфатаза, ГГТ) деңгейінің жоғарылауы
- инъекция орнының жергілікті реакциялары (ауыру, қызаруы)

*Жиі емес ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )*

- зеңді инфекция, Candida инфекциясын қоса
- патогендік төзімділігі
- лейкопения, эозинофилия
- анорексия, мазасыздық, қатты қозу, сананың шатасу жағдайы
- ұйқышылдық, тремор, дисгевзия (дәм сезудің бұзылуы)
- вертиго
- енгігу
- іштің ауыруы, диспепсия, метеоризм, іш қату
- қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауы
- бөртпе, қышыну, есекжем, гипергидроз
- артралгия, миалгия
- қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы
- астения

*Сирек ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )*



- тромбоцитопения, нейтропения
- ангионевроздық ісіну, аса жоғары сезімталдық
- гипогликемия, әсіресе диабеті бар пациенттерде
- психоздық реакциялар (мысалы, елестеулермен, паранойямен)
- депрессия, ажитация
- әдеттен тыс түстер көру, қорқынышты түстер
- конвульсиялар, парестезия
- анық көрмеу сияқты көрудің бұзылуы
- тиннитус
- тахикардия, жиілеген жүрек қағуы
- гипотензия
- тендинитті қоса сіңір аурулары (мысалы, ахилл сіңірі)
- миастения грависпен науқас пациенттерде ерекше маңызды болуы мүмкін бұлшықет әлсіздігі
- жедел бүйрек жеткіліксіздігі (мысалы, интерстициальді нефрит салдарынан)
- пирексия (гипертермия)

#### *Жиілігі белгісіз*

- панцитопения, агранулоцитоз, гемолиздік анемия
- анафилаксиялық шок, анафилактоидтық шок (анафилаксиялық және анафилактоидтық реакциялар кейде тіпті препараттың бірінші дозасын енгізуден кейін туындауы мүмкін)
- гипергликемия, гипогликемиялық кома
- пациенттің өзіне қауіп төндіретін мінез-құлықпен психоздық бұзылыстар, суицидтік ойлауды немесе суицид әрекетін қоса
- шеткері сенсорлы нейропатия, шеткері сенсомоторлы нейропатия, аносмияны қоса паросмия, дискинезия, экстрапирамидалық бұзылыс, агевзия (дәм сезу жоғалуы), естен тану, қатерсіз бассүйекішілік гипертензия
- уақытша көрмей қалу, увеит
- естімей қалу, естудің бұзылуы
- жүректің тоқтап қалуына әкелуі мүмкін қарыншалық тахикардия
- жүректің тоқтап қалуына әкелуі мүмкін қарыншалық тахикардия, қарыншалық аритмия және екі бағытты қарыншалық тахикардия (негізінен QT аралығы ұзаруының қауіп факторлары бар пациенттерде байқалады), ЭКГ-да QT аралығының ұзаруы
- бронх түйілуі, аллергиялық пневмонит
- геморрагиялық диарея, өте сирек жағдайларда жалған жарғақшалы колитті қоса, энтероколиттің бар екенін көрсетуі мүмкін, панкреатит
- сарғаю және бауырдың ауыр зақымдануы, әсіресе, негізгі ауру ағымы ауыр пациенттерде өліммен аяқталатын жедел бауыр жеткіліксіздігі жағдайларын қоса, гепатит
- уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, фотосенсибилизация реакциясы, лейкоцитокласты васкулит, стоматит

- рабдомиолиз, сіңірлердің (мысалы, ахилл сіңірі), байламдардың үзілуі, бұлшықеттердің жыртылуы
- артрит
- ауыру (арқаның, кеуденің және аяқ-қолдың ауыруын қоса)

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- левофлоксацинге немесе басқа да хинолондарға, сондай-ақ басқа да қосымша заттарға аса жоғары сезімталдығы бар пациенттер
- эпилепсиясы бар пациенттер
- анамнезінде фторхинолондар қолдануға байланысты сіңір аурулары бар пациенттер
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- жүктілік
- лактация кезеңі

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Таваник келесі дәрілік заттармен бірге қолданылғанда Левофлоксацин фармакокинетикасы клиникалық елеулі дәрежеде өзгермеген: кальций карбонаты, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

*Дәрілік препараттардың Таваник препаратымен өзара әрекеттесуі:*

*Теофиллин, фенбуфен немесе қабынуға қарсы стероидты емес басқа да ұқсас дәрілер (ҚҚСД)*

*Теофиллин, фенбуфен немесе қабынуға қарсы стероидты емес осыған ұқсас препараттар*

Клиникалық зерттеулер барысында левофлоксацин мен теофиллиннің фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі анықталған жоқ. Алайда фторхинолондар мен теофиллинді, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды немесе құрысуға дайындық шегін төмендететін басқа да дәрілерді бір мезгілде қолданғанда эпилепсиялық дайындық шегі едәуір төмендеуі мүмкін.

Препаратты фенбуфенмен бір мезгілде қолданғанда левофлоксациннің концентрациясы шамамен 13%-ға жоғары болды.

*Пробенецид және Циметидин*

Пробенецид және Циметидин левофлоксациннің шығарылуына статистикалық тұрғыдан елдәуір әсерін тигізді. Левофлоксациннің бүйректік клиренсі циметидин (24%) және пробенецид (34%) препараттарын қолданғанда төмендеді. Бұл екі дәрілік препараттың да левофлоксациннің өзекшелік секрециясын бөгеуге қабілеттілігімен түсіндіріледі. Алайда зерттеулер барысында пайдаланылған дозаларда қолданғанда статистикалық тұрғыдан маңызды кинетикалық айырмашылығының клиникалық тұрғыдан маңызды болу ықтималдығы аз. Левофлоксацинді пробенецид және циметидин сияқты өзекшелік секрецияға әсер етуші препараттармен бірге, әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

*Басқа да маңызды ақпарат*

Клиникалық фармакология жүргізген зерттеулер аталған препаратты келесі: кальций карбонаты, дигоксин, глибенкламид, ранитидин сияқты дәрілік заттармен бірге қолдану левофлоксациннің фармакокинетикасына ешқандай клиникалық елеулі әсерін тигізбейтінін көрсетті.

*Таваник препаратының басқа дәрілік заттарға әсері*

*Циклоспорин*

Циклоспориннің жартылай шығарылу кезеңі левофлоксацинмен бірге қолданғанда 33%-ға ұлғайған.

*К дәруменінің антагонистері*

Левофлоксацин мен К дәруменінің антагонистері (мысалы, варфарин) біріктірілімін қолдана отырып, ем жүргізілген пациенттерде коагуляциялық сынақ көрсеткіштерінің жоғарылау жағдайлары (ПУ/ХҚҚ) және/немесе ауыр болуы мүмкін қан кетулердің туындағаны жөнінде мәлімделген. Осылайша, К дәруменінің антагонистерімен емделіп жүрген пациенттерде коагуляциялық сынақ нәтижелеріне мониторинг жүргізу керек.

*QT аралығының ұзаруын туындататын дәрілік заттар*

Левофлоксацинді, басқа да фторхинолондар сияқты, QT аралығының ұзаруын туындататын препараттар қабылдаушы пациенттерде сақтықпен қолдану керек (мысалы, аритмияға қарсы IA және III класының препараттары, трициклдік антидепрессанттар, макролидтер, нейролептиктер).

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулеріне жүргізілген зерттеулерде левофлоксацин теofilлин фармакокинетикасына әсерін тигізбеген (CYP1A2 маркерлік субстраты), бұл левофлоксациннің CYP1A2 тежегіші емес екендігін көрсетеді.

### **Айрықша нұсқаулар**

Метициллин-резистентті *алтын түсті стафилококктің* де левофлоксацинді қоса, фторхинолондарға төзімді болуының ықтималдығы жоғары. Осыған байланысты, левофлоксацинді метициллин-резистентті стафилококктен туындаған инфекцияны емдеуде немесе оған күдік болса, егер зертханалық талдаулар нәтижесі микроорганизмнің левофлоксацинге сезімталдығын айғақтамаса (сондай-ақ, егер метициллин-резистентті стафилококктен туындаған инфекцияларды емдеуге әдетте тағайындалатын бактерияларға қарсы дәрілер мақсатқа сай емес деп саналса) қолдану ұсынылмайды.

Несеп шығару жолдарының инфекциясын туындататын, көбірек таралған патоген *E. coli-дің* фторхинолондарға резистенттілігі Еуропалық одақ елдерінде ауытқып отырады. Препаратты тағайындағанда *E. coli* фторхинолондарға резистенттілігінің жергілікті таралуын ескеру ұсынылады.

Сібір ойық жарасының өкпелік түрі: адамда қолданылуы *Bacillus anthracis-*ге сезімталдығы жөнінде *in vitro* деректерге, және мөлшері шектеулі

клиникалық деректермен қатар, клиникаға дейінгі зерттеулер деректеріне негізделген. Емдеуші дәрігерлер сібір ойық жарасын емдеуге қатысты келісілген ұлттық және/немесе халықаралық құжаттарға сүйенгені жөн.

#### *Инфузия ұзақтығы*

Таваник 250 мг инфузиялық ерітіндісі үшін 30 минуттан кем емес және 500 мг инфузиялық ерітіндісі үшін 60 минуттан кем емес ұсынылатын инфузиялық құю уақытының ұзақтығын сақтау керек. Офлоксацин туралы оның инфузиясы кезінде тахикардия дамуы және артериялық қысымның уақытша төмендеуі мүмкіндігі белгілі. Сирек жағдайларда, артериялық қысымның қатты түсуі нәтижесінде жедел қантамыр жеткіліксіздігі (циркуляторлық коллапс) болуы мүмкін. Левофлоксацин (офлоксацин *l*-изомері) инфузиясы кезінде артериялық қысымның түсуі белгілері болғанда құюды дереу тоқтату керек.

#### *Натрий құрамы*

Берілген препараттың құрамында 7,8 ммоль (181 мг) натрий 50 мл доза және 15,8 ммоль (363 мг) 100 мл доза. Бұл натрий диетасы бақыланатын пациенттерде назарда болуы тиіс.

#### *Тендинит және сіңірдің үзілуі*

Тендинит сирек жағдайларда туындауы мүмкін. Ахилл сіңірі өте көп зақымданады, тендинит сіңірдің үзілуіне әкелуі мүмкін. Тендинит және кейбір жағдайларда сіңірдің екі жақты үзілуі левофлоксацинмен емдеуді бастағаннан кейін 48 сағат ішінде туындауы мүмкін, сондай-ақ бұл патологияның емді тоқтатқаннан кейін бірнеше ай ішінде туындау жағдайлары туралы мәлімделген. Тендиниттің және сіңірдің үзілуінің даму қаупі 60 жастан асқан пациенттерде, тәуліктік 1000 мг дозада қабылдап жүрген пациенттерде, сондай-ақ кортикостероидтар қабылдағанда артады. Егде жастағы пациенттерде тәуліктік дозаны креатинин клиренсіне қарай түзету керек («Қолдану тәсілі және дозаларын» қараңыз). Демек, бұндай пациенттерге левофлоксацин тағайындауда мұқият мониторинг жүргізу керек. Барлық пациенттер тендинит симптомдары туындағанда емдеуші дәрігерге қаралуы керек. Тендинитке күдіктенген жағдайда левофлоксацинді қолдануды дереу тоқтату керек және зақымданған сіңірге тиісінше ем бастау керек (мысалы, оны жеткілікті иммобилизациямен қамтамасыз ету).

#### *Clostridium difficile әсерінен туындаған аурулар*

Левофлоксацинмен емделу кезіндегі немесе одан кейінгі, әсіресе ауыр, тұрақты және/немесе қан араласқан диарея (емді аяқтағаннан кейінгі бірнеше аптаны қоса) *Clostridium difficile* әсерінен туындаған аурудың симптомы болуы мүмкін. *Clostridium difficile* әсерінен туындаған ауру ауырлық дәрежесі бойынша жеңілден өмірге қауіп төндіруге дейін ауытқуы мүмкін, және мұндайда жалған жарғақшалы колит ең ауыр түрі болып табылады. Сондықтан, егер пациенттерде левофлоксацинді қолданып емдеу кезінде немесе одан кейін ауыр диарея дамыса, бұл диагнозды ескеру маңызды. *Clostridium difficile* әсерінен туындаған ауруға

күдіктенген жағдайда левофлоксацин қолдануды дереу тоқтату керек, және кешіктірмей тиісті емді бастаған жөн. Осындай клиникалық жағдайларда перистальтикаға қарсы препараттарды қолдануға болмайды.

#### *Құрысудың туындауына бейім пациенттер*

Хинолондар құрысу шегіне дайындықты төмендетуі және құрысуларға түрткі болуы мүмкін. Левофлоксацинді анамнезінде эпилепсиясы бар пациенттерге қолдануға болмайды, және басқа да хинолондар сияқты бұл препаратты құрысудың туындауына бейімділігі бар пациенттерге немесе белсенді заттары (мысалы, теофиллин) құрысуға дайындық шегін төмендететін дәрілік заттарды қолданып қатар ем жүргізгенде ерекше сақ болу керек. Конвульсивті құрысулар туындаған жағдайда левофлоксацинді қолданып жүргізілетін емді тоқтату керек.

#### *Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа белсенділігінің жасырын немесе ашық бұзылулары бар пациенттерде бактерияларға қарсы хинолонды препараттармен ем жүргізгенде гемолитикалық реакцияларға бейімділік байқалуы мүмкін. Сондықтан бұндай пациенттерде левофлоксацин қолдану қажет болғанда оларды гемоліздің туындауы тұрғысында бақылау жүргізу керек.

#### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Левофлоксацин негізінен бүйрек арқылы экскрецияланатын болғандықтан, оның функциясы бұзылған пациенттерде Таваник дозасын түзету керек.

#### *Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Левофлоксацин ауыр және потенциалды түрде өлімге әкеп соғатын аса жоғары сезімталдық реакцияларын (мысалы, анафилаксиялық шокқа дейін болатын ангионевроздық ісінуді) туындатуы мүмкін, ол кейде препараттың бірінші дозасын енгізгеннен кейін-ақ туындайды. Пациенттер емді дереу тоқтатуы тиіс және емдеуші дәрігермен немесе тиісті шұғыл көмек көрсету үшін жедел жәрдем дәрігерімен байланысуы керек.

#### *Ауыр буллезді реакциялар*

Левофлоксацин қолданғанда Стивенс–Джонсон синдромы немесе уытты эпидермальді некролиз сияқты ауыр буллезді тері реакцияларының туындау жағдайлары жөнінде мәлімделді. Тері/шырышты қабықта реакциялар туындаған жағдайда, пациенттерге емдеуді жалғастырмас бұрын емдеуші дәрігермен дереу байланыс жасауына кеңес берген жөн.

#### *Дисгликемия*

Барлық хинолондарды қолданғандағы сияқты, гипо-, сондай-ақ гипергликемияны қоса, қандағы глюкоза мөлшерінің бұзылғаны жөнінде мәлімделген, бұл әдетте пероральді гипогликемиялық препараттарды (мысалы, глибенкламид) немесе инсулинді қолданып қатар ем қабылдап жүрген, диабеті бар пациенттерде байқалды. Гипогликемиялық кома

жағдайлары жөнінде мәлімделді. Диабеті бар пациенттерде қандағы глюкоза деңгейін мұқият бақылау ұсынылады.

#### *Фотосенсибилизацияның профилактикасы*

Левифлоксацинді қолданғанда фотосенсибилизацияның туындағаны жөнінде мәлімделді. Фотосенсибилизацияның дамуына жол бермеу үшін пациенттерге емделу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін 48 сағат бойына, қажет болмаса, күшті күн сәулесінің немесе жасанды УК сәулелену (мысалы, УК шамы, солярій ) әсеріне жол бермеу ұсынылады.

#### *К дәрумені антагонистерін қолданып ем қабылдап жүрген пациенттер*

Коагуляциялық сынақ (ПУ/ХҚК) көрсеткіштерінің жоғарылауы және/немесе қан кетулердің туындауы мүмкін болғандықтан, левифлоксацин және К дәрумені антагонистері (мысалы, варфарин) біріктірілімін қолданып ем қабылдап жүрген пациенттерде осы препараттарды бір мезгілде қолданғанда («Дәрілермен өзара әрекеттесулерін» қараңыз) коагуляциялық сынақ нәтижелеріне мониторинг жүргізу керек.

#### *Психоздық реакциялар*

Левифлоксацинді қоса, хинолонды қабылдап жүрген пациенттерде психоздық реакциялардың туындау жағдайлары жөнінде мәлімделген. Өте сирек жағдайларда тіпті левифлоксацинді бір рет қолданғаннан кейін де осыған ұқсас реакциялар суицидтік ойлар және пациенттің өзіне қауіпті мінез-құлық пайда болғанға дейін үдеген. Осыған ұқсас реакциялар пайда болған жағдайда левифлоксацинді қабылдауды тоқтатқан және тиісті шараларды қолданған жөн. Психозы бар науқастарда немесе анамнезінде психиатриялық аурулары бар науқастарда левифлоксацинді абайлап қолдану керек.

#### *QT аралығының ұзаруы*

Левифлоксацинді қоса, фторхинолондарды төмендегідей QT аралығының ұзару қаупінің белгілі бір факторлары бар пациенттерде сақтықпен қолданған жөн:

- QT аралығы ұзаруының туа біткен синдромы
- QT аралығы ұзаруын туындататын дәрілік заттарды (мысалы аритмияға қарсы, IA және III класқа жататын препараттар, үшциклдік антидепрессанттар, макролидтер, нейролептиктер) қатар қолдану
- электролиттер теңгерімінің түзетілмеген бұзылулары (мысалы, гипокалиемия, гипомагниемия)
- жүрек аурулары (мысалы, жүрек функциясының жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, брадикардия).

Егде жастағы науқастар және әйелдер QT аралығы ұзаруын туындататын препараттарға сезімталдау болуы мүмкін. Демек, левифлоксацинді қоса, фторхинолондарды пациенттердің аталған тобында сақтықпен қолдану керек.

### *Шеткері нейропатия*

Левифлоксацинді қоса, фторхинолондарды қабылдаған пациенттерде жеткілікті түрде жылдам дамуы мүмкін шеткері сенсорлық нейропатия және шеткері сенсомоторлық нейропатияның туындағаны жөнінде мәлімделген. Нейропатия симптомдары пайда болғанда қайтымсыз бұзылулардың дамуына жол бермеу үшін левифлоксацинді қолдануды тоқтату керек.

### *Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*

Ауыр негізгі ауруы бар, мысалы сепсис сияқты, пациенттерде левифлоксацинді қолданғанда өліммен аяқталатын бауыр функциясының жеткіліксіздігіне дейін болатын бауыр некрозы жағдайлары жөнінде мәлімделді. Пациенттерге анорексия, сарғаю, несеп күңгірттенуі, қышыну және іштің ауыруы сияқты бауыр ауруларының симптомдары мен белгілері пайда болғанда емдеуді тоқтатып және емдеуші дәрігермен байланысу ұсынылады.

### *Гравис миастениясының асқынуы*

Левифлоксацинді қоса, фторхинолондар нейробұлшықетті бөгегіш белсенділікке ие және гравис миастениядан зардап шегіп жүрген пациенттерде бұлшықет әлсіздігін күшейтуі мүмкін. Өлім жағдайын қоса, күрделі қолайсыз реакциялар және постмаркетингтік кезеңдегі бақылауда туындаған өкпені қосымша жасанды желдетудің қажеттігі гравис миастениядан зардап шегіп жүрген пациенттерде фторхинолондар қолданумен байланысты болды. Анамнезінде гравис миастения бар пациенттерде левифлоксацинді қолдану ұсынылмайды.

### *Көрудің бұзылуы*

Көрудің бұзылуы туындағанда немесе препаратты қабылдаудың көзге әсері пайда болғанда дереу офтальмологке қаралу керек.

### *Асқын инфекциялар*

Левифлоксацинді қолдану, әсіресе ұзақ уақыт бойы қолдану сезімтал емес микроорганизмдердің шамадан тыс көбеюіне әкелуі мүмкін. Емдеу кезеңінде асқын инфекциялар туындағанда тиісті шаралар қолдану керек.

### *Зертханалық зерттеу нәтижелеріне әсері*

Левифлоксацинді қолданып ем қабылдап жүрген пациенттерде несептегі апиындарды анықтауға арналған талдау жалғаноң нәтижелер беруі мүмкін.

Талдаулар нәтижесінде апиындар бар екендігіне спецификалық жетілдірілген әдістерді пайдаланып айғақтау қажет болуы мүмкін.

Левифлоксацин *Mycobacterium tuberculosis* өсуін бәсеңдетуі мүмкін, демек, туберкулездің бактериологиялық диагностикасының жалған теріс нәтижесінің алынуына себеп болуы мүмкін.

### *Жүктілік*

Жүкті әйелдерде левифлоксацин қолдану жөніндегі деректердің мөлшері шектеулі. Клиникаға дейінгі зерттеулер репродуктивті ұйымдылығы

тұрғысынан тікелей немесе жанама зиянды әсерлерін анықтаған жоқ. Алайда клиникалық деректердің болмауы, сондай-ақ өсіп келе жатқан организмдегі салмақ жүктемесін көтеретін сіңірлердің фторхинолондардан зақымдану қаупін эксперименталдық деректер айғақтағандықтан, левофлоксацинді жүкті әйелдерде қолданбаған жөн.

#### *Лактация кезеңі*

Таваник препаратын бала емізу кезеңіндегі әйелдерге қолдануға болмайды. Қазіргі таңда левофлоксациннің емшек сүтімен бірге бөлініп шығатындығы туралы ақпарат жеткіліксіз; алайда басқа фторхинолондардың емшек сүтімен бөлініп шығатындығы белгілі. Клиникалық деректер жоқ болғандықтан, өсіп келе жатқан организмдегі салмақ жүктемесін көтеретін сіңірлердің фторхинолондардан зақымдану қаупін айғақтайтын эксперименталдық деректерге байланысты левофлоксацинді бала емізу кезеңінде әйелдерге қолдануға болмайды.

#### *Фертильділігі*

Левофлоксацин клиникаға дейінгі зерттеулерде фертильділігінің немесе репродуктивті функциясының бұзылуын туындатқан жоқ.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Кейбір қолайсыз әсерлер, мысалы, бас айналуы, ұйқышылық, көрудің бұзылуы науқастың зейін қою қабілетін нашарлатуы және оның реакциясының жылдамдығын төмендетуі мүмкін, бұл қабілеттер (мысалы, автокөлікті басқаруда және механизмдермен жұмыс істеуде) өте маңызды жағдайларда қауіп тудыруы мүмкін.

#### **Артық дозалануы**

Препараттың аса жоғары емдік дозасын қолданып клиникаға дейінгі уыттылығына жүргізілген зерттеулер немесе клиникалық фармакологиясына жүргізілген зерттеулер нәтижесіне сәйкес, Таваник препараты таблеткаларының өте артық дозалануынан кейін пайда болады деп күтілетін маңыздырақ белгілерге сананың шатасуы, бас айналу, сананың бұзылуы және конвульсиялық құрысулар, QT аралығының ұзаруы сияқты жүйке жүйесі тарапынан болатын симптомдар, сондай-ақ жүректің айнуы және АІЖ шырышты қабығының эрозиясы сияқты асқазан-ішек жолдары тарапынан болатын реакциялар жатады.

Постмаркетингтік бақылаулар барысында сананың шатасу жай-күйі, конвульсиялар, елестеулер және тремор сияқты ОЖЖ тарапынан болатын әсерлер байқалды.

Артық дозаланған жағдайларда симптоматикалық ем жүргізу керек. QT аралығының ұзаруы мүмкін болғандықтан, ЭКГ-мониторингін жүргізу керек. Асқазанның шырышты қабығын қорғау үшін антацидтік дәрілер қолдануға болады. Перитонеальді диализді және ТАПД қоса, гемодиализ левофлоксацинді организмнен шығару үшін тиімсіз. Спецификалық антидоты жоқ.



### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

100 мл препараттан резеңке тығынмен тығындалған және алюминий қалпақшамен қаусырылған түссіз шыныдан жасалған құтыларға құйылады.

1 құтыдан мемлекеттік және орыс тілдеріндегі медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

### **Сақтау шарттары**

25<sup>0</sup>С-ден аспайтын температурада, жарықтан қорғалған жерде сақтау керек.

Инфузияға арналған ерітіндіні жарықтан қорғалмайтын бөлмеде 3 күннен асырмай сақтауға болады!

Қолдануға дейін ерітінді үнемі қаптамада сақталуы керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Сақталу мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

*Орналасқан мекенжайы:* Brüningstrasse, 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы)***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013,

Алматы қ., Назарбаев даңғ. 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

***Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013,

Алматы қ., Назарбаев даңғ. 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)