

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018_жылғы “_12_” ____04____
№ __ N014485, N014484 _
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

ТАВАНИК

Саудалық атауы

Таваник

Халықаралық патенттелмеген атауы

Левифлоксацин

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған 250 мг, 500 мг таблеткалар

Құрамы

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында
белсенді зат - 256,230 мг левифлоксацин гемигидраты (250,00 мг левифлоксацинге баламалы) немесе 512,460 мг левифлоксацин гемигидраты (500,00 мг левифлоксацинге баламалы),
қосымша заттар: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза), кросповидон, микрокристалды целлюлоза, натрий стеарилфумараты,
үлбірлі қабық құрамы: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза), макрогол 8000, титанның қостотығы (Е 171) - 1.358 мг немесе 2.176 мг, тальк, темірдің (III) қызыл тотығы (Е 172) - 0.007 мг немесе 0.014 мг, темірдің (III) сары тотығы (Е 172) - 0.007 мг немесе 0.014 мг.

Сипаттамасы

Ұзынша пішінді, екі беті дөңес, сындыруға арналған сызығы бар, бозғылт-сарғыш-ақтан қызылдау-ақ түске дейінгі үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар (250 мг және 500 мг доза үшін).

Фармакотерапиялық тобы

Микробқа қарсы препараттар - хинолон туындылары. Фторхинолондар. Левифлоксацин.

АТХ коды J01MA12

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Ішу арқылы қабылдағанда левофлоксацин тез және толық дерлік сіңеді, плазмадағы жоғары шекті концентрациясына 1-2 сағат ішінде жетеді. Абсолютті биожетімділігі 99-100% құрайды.

Ас ішу левофлоксациннің сіңуіне елеулі әсер етпейді.

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

Таралуы

Левофлоксациннің 30-40% жуығы қан плазмасы ақуызымен байланысады. Левофлоксациннің орташа таралу көлемі 500 мг бір реттік және қайталама дозасын енгізуден кейін шамамен 100 л құрайды, бұл организмнің тіндерде ауқымды таралатынын көрсетеді.

Организм тіндері мен сұйықтығына өтуі

Левофлоксациннің бронх шырышты қабығына, эпителийлік төсем сұйықтығына, альвеолярлы макрофагтарға, өкпе тініне, теріге (интерстициальді сұйықтық), простата тініне және несепке өтетіні көрсетілді. Алайда левофлоксацин жұлын-ми сұйықтығына нашар өтеді.

Биотрансформациясы

Левофлоксацин мардымсыз метаболизденеді, метаболиттері – дезметил-левофлоксацин және левофлоксацин N-оксиді. Аталған метаболиттер құрамында препараттың <5% дозасы бар және несеппен бөлінеді. Левофлоксацин стереохимиялық тұрғыда тұрақты және хиральді инверсияға ұшырамайды.

Шығарылуы

Левофлоксацинді ішке қабылдаудан немесе в/і енгізуден кейін препарат плазмадан салыстырмалы түрде баяу ($t_{1/2}$: 6 - 8 сағ) шығарылады. Негізінен бүйрекпен (енгізілген дозадан >85%) шығарылады.

Левофлоксациннің 500 мг бір реттік дозасын енгізуден кейін болжамды орташа жалпы клиренсі 175 +/- 29,2 мл/мин құрайды.

Вена ішіне және ішу арқылы қолдану тәсілінде левофлоксацин фармакокинетикасында елеулі айырмашылықтар болмайды, бұл олардың өзара алмастырылуын растайды.

Дозаға байланыстылығы

Левофлоксацин фармакокинетикасы 50-ден 1000 мг дейінгі дозалар диапазонында дозаға байланысты болады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Левофлоксацин фармакокинетикасына бүйрек жеткіліксіздігі әсер етеді. Бүйрек функциясы төмендегенде, төменде берілген кестеде көрсетілгендей, препараттың бүйрекпен шығарылуы және бүйрек клиренсі төмендейді, жартылай шығарылу кезеңі ұзарады.

Бүйрек жеткіліксіздігінде бір реттік 500 мг дозасын ішу арқылы қабылдаудан кейінгі фармакокинетикасы.

Cl _{кр} [мл/мин]	<20	20 - 40	50 - 80
Cl _{бүйрек} [мл/мин]	13	26	57
t _{1/2} [сағ]	35	27	9

Егде жастағы пациенттер

Жас және егде жастағы пациенттердегі креатинин клиренсі айырмашылықтарымен байланысты ерекшеліктерден басқа, левофлоксацин фармакокинетикасында елеулі өзгешеліктер болмайды.

Жыныстық айырмашылықтары

Ер және әйел жынысты пациенттердегі жекелеген талдау левофлоксацин фармакокинетикасында өте елеусіз жыныстық айырмашылықтар болатынын көрсетті. Осы жыныстық айырмашылықтардың клиникалық мәнді болуының дәлелдері жоқ.

Фармакодинамикасы

Левофлоксацин фторхинолондар класының бактерияға қарсы синтетикалық препараты, офлоксациннің рацемиялық белсенді заты S (-) энантиомері түрінде болады.

Әсер ету механизмі

Фторхинолондар тобының бактерияға қарсы дәрісі бола отырып, левофлоксацин ДНҚ-ДНҚ-гираза және топоизомераза IV кешеніне әсер етеді.

ФК/ФД арақатынасы

Левофлоксациннің бактерицидті белсенділік дәрежесі сарысудағы ең жоғары концентрациясының (C_{max}) немесе фармакокинетикалық қисық астындағы ауданының (AUC) және ең төмен тежегіш концентрациясының (ЕТТК) арасындағы арақатынасқа тәуелді.

Төзімділік механизмі

Левофлоксацинге төзімділік II типті топоизомеразаларда, ДНҚ-гираза және IV топоизомеразада нысана-сайт мутациясы арқылы біртіндеп жүре пайда болады. Өткізгіштік бөгеттері (жиі *Pseudomonas aeruginosa*) және жасушадан заттардың ағып кетуі сияқты басқа да төзімділік механизмдері левофлоксацинге сезімталдыққа ықпал етуі де мүмкін.

Левофлоксацин мен басқа да фторхинолондар арасында айқаспалы төзімділік байқалады. Әсер ету механизмінің ерекшеліктеріне орай, жалпы, левофлоксацин мен бактерияға қарсы препараттардың басқа кластары арасында айқаспалы төзімділік болмайды.

Шектік мәндері

Микробқа қарсы препараттарға сезімталдықты тестілеу жөніндегі Еуропалық комитет (EUCAST) ұсынған левофлоксацин үшін ЕТТК шектік мәндері, сезімтал және сезімталдығы орташа микроорганизмдер, сондай-ақ

орташа сезімтал және төзімді микроорганизмдер арасында айырма жүргізумен ЕТТК тестілеуге (мг/л) арналған төмендегі кестеде берілген. Микробқа қарсы препараттарға сезімталдықты тестілеу жөніндегі Еуропалық комитет ұсынған левофлоксацин үшін ЕТТК клиникалық шектік мәндері (2.0, 01.01.2012 ж. нұсқасы):

Патоген	Сезімталлығы	Төзімділігі
Энтеробактериялар	≤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
Микроорганизмдер түріне байланыссыз шектік мәндері ⁴	≤1 мг/л	>2 мг/л

1. Левофлоксацин үшін шектік мәндердің препараттың жоғары дозалары қолданылған емге қатысы бар.

2. Фторхинолондарға төзімділіктің төмен деңгейін байқауға болады (ципрофлоксацин препараты ЕТТК 12-0,5 мг/л), алайда бұл төзімділіктің тыныс алу жолдарының *H. influenzae* таяқшасымен инфекцияларында клиникалық мәні бар екеніне дәлелдер жоқ.

3. Сезімталдықтың шектік мәндерінен жоғары ЕТТК әндері бар штамдар өте сирек кездеседі немесе олар туралы әлі хабарланбаған. Кез келген осыған ұқсас изолят пайдаланумен микробқа қарсы препараттарға сәйкестендірілуіне және сезімталдығына талдаулар қайта жасалу керек, ал егер нәтиже расталса, изолятты анықтамалық зертханаға жөнелту керек. Төзімділіктің қазіргі кездегі шектік мәндер деңгейінен жоғары ЕТТК бар расталған изоляттар үшін клиникалық жауап деректері алынғанша ондай изоляттар төзімді саналуы тиіс.

4. Шектік мәндерді ішу арқылы қабылданатын 500 мг x 1-ден 500 мг x 2 дейінгі және к/і енгізуге арналған 500 мг x 1-ден 500 мг x 2 дейінгі доза үшін қолдануға болады.

Төзімділігінің таралуы географиялық тұрғыда және уақыт өтуіне қарай ауытқиды (жекелеген түрлер үшін), әсіресе ауыр инфекцияларды емдегенде жергілікті төзімділігі бойынша ақпарат алған дұрыс. Қажет болса, егер жергілікті төзімділігі, ең болмаса, инфекцияның кейбір типтерінде препаратты қолданудың пайдасы күдік тудыратындай шамада таралса, сарапшы кеңесіне жүгінген жөн.

Келесі ақпарат 2017 жылдың тамызындағы Еуропалық үйлестіру деректерін көрсетеді.

Микроорганизмдердің әдеттегі сезімтал түрлері

Аэробты грамоң бактериялар
Bacillus anthracis

Метициллинге сезімтал Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, С және G тобы

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аэробты грамтеріс бактериялар

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Анаэробты бактериялар

Peptostreptococcus

Басқалары

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Жүре пайда болған төзімділік қиындық тудыруы мүмкін түрлері

Аэробты грамоң бактериялар

Enterococcus faecalis

Метициллинге төзімді[#] *Staphylococcus aureus*

Коагулазаға теріс *Staphylococcus spp.*

Аэробты грамтеріс бактериялар

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Анаэробты бактериялар

Bacteroides fragilis

Табиғи төзімділігі бар штамдар

Аэробты грамоң бактериялар

Enterococcus faecium

*Метициллинге төзімді *S. aureus*-тің, левофлоксацинді қоса, фторхинолондарға көзге тәсілділігінің болуы ықтималдығының үлесі үлкен.

Қолданылуы

Ересек пациенттерде келесі инфекцияларды емдеу үшін:

- жедел бактериялық синусит
- созылмалы бронхиттің өршуі
- ауруханадан тыс пневмония
- терінің және жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары

Жоғарыда аталған инфекциялар үшін, әдетте, осы инфекциялардың стандарттық емін ретінде ұсынылатын бактерияға қарсы дәрілер пайдаланудың мүмкін еместігі негізделген жағдайларда ғана Таваник қолдану керек.

- пиелонефрит және несеп шығару жолдарының асқынған инфекциялары
- созылмалы бактериялық простатит
- асқынбаған цистит
- сибір ойық жарасының өкпелік түрі: жанасудан кейінгі профилактика және емдеу

Таблеткалардағы Таваник препаратын вена ішіне левофлоксацин енгізумен стандарттық ем жүргізуден кейін жақсаруы байқалған пациенттерде емдеу курсы аяқтау үшін қолдануға болады.

Бактерияға қарсы дәрілерді тиісінше қолдануға қатысты ресми нұсқаулықтарды қадағалау қажет.

Қолдану тәсілі және дозалары

Таблеткаларды тәулігіне 1 немесе 2 рет ішке қабылдайды. Дозалау инфекцияның типі мен ауырлығына, сондай-ақ болжамды қоздырғыштың сезімталдығына байланысты.

Таблеткалардағы Таваник препаратын вена ішіне левофлоксацин енгізумен стандарттық ем жүргізуден кейін жақсаруы байқалған пациенттерде емдеу курсы аяқтау үшін де қолдануға болады; парентеральді және ішуге арналған түрлерінің биобаламалылығын ескеріп, сол дозалануын пайдалануға болады.

Дозалануы

Таблеткалардағы Таваник препараты келесі дозаларда қолдануға ұсынылады:

Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде дозалануы (креатинин клиренсі > 50 мл/мин)

Қолданылуы	Тәуліктік дозасы (аурудың ауырлығына қарай)	Ем ұзақтығы (аурудың ауырлығына қарай)
-------------------	---	--

Жедел бактериялық синусит	500 мг тәулігіне 1 рет	10 - 14 күн
Шығу тегі бактериялық созылмалы бронхиттің өршуі	500 мг тәулігіне 1 рет	7 - 10 күн
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 инфекциялары	500 мг тәулігіне 1 рет	7 - 14 күн
Асқынбаған цистит	250 мг тәулігіне 1 рет	3 күн
Созылмалы бактериялық простатит	500 мг тәулігіне 1 рет	28 күн
Терінің және жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары	500 мг тәулігіне 1 немесе 2 рет	7 - 14 күн
Сібір ойық жарасының өкпелік түрі	500 мг тәулігіне 1 рет	8 апта

Пациенттердің ерекше топтары

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

	Дозалау режимі		
	250 мг / 24 сағ	500 мг / 24 сағ	500 мг / 12 сағ
Креатинин клиренсі	<i>Бірінші доза:</i> 250 мг	<i>Бірінші доза:</i> 500 мг	<i>Бірінші доза:</i> 500 мг
50-20 мл/мин	<i>Артынан:</i> 125 мг/24 сағ.	<i>Артынан:</i> 250 мг/24 сағ.	<i>Артынан:</i> 250 мг/12 сағ.
19-10 мл/мин	<i>Артынан:</i> 125 мг/48 сағ.	<i>Артынан:</i> 125 мг/24 сағ.	<i>Артынан:</i> 125 мг/12 сағ.
<10 мл/мин (соның ішінде гемодиализ және ТАПД) ¹	<i>Артынан:</i> 125 мг/48 сағ.	<i>Артынан:</i> 125 мг/24 сағ.	<i>Артынан:</i> 125 мг/24 сағ.

¹ Гемодиализден немесе тұрақты амбулаторлық перитонеальді диализден (ТАПД) кейін препараттың қосымша дозаларын енгізу қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Левофлоксацин бауырда елеусіз дәрежеде метаболизденетіндіктен және негізінен бүйрекпен шығарылатындықтан препарат дозасын түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер

Бүйрек функциясымен байланысты жағдайлардан басқа, егде жастағы пациенттерде препарат дозасын түзету қажет емес («Айрықша

нұсқауларын» - «Тендинит және сіңір үзілуін» және «QT аралығының ұзаруын» қараңыз).

Балалар жасындағы пациенттер

Таваник балалар мен жасөспірімдерде қолдануға қарсы көрсетілімді.

Қолдану тәсілі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткаларды шайнамай және жеткілікті сұйықтық мөлшерімен ішіп, бүтіндей жұтқан жөн. Дозаларды таңдауда таблеткаларды бөлетін сызығы бойынша сындыруға болады. Препаратты ас ішу кезінде немесе тамақтанулар арасында қабылдауға болады. Таблеткалардағы Таваникті темір, мырыш тұздарын, құрамында магний немесе алюминий бар антацидті препараттарды немесе диданозин (*құрамында алюминий және магний қосылыстары бар буферлік заттары бар диданозин дәрілік түрлерін гана*) қабылдаудан, сондай-ақ сукральфат тағайындаудан кейін кемінде 2 сағат бұрын немесе одан кейін 2 сағаттан соң қабылдау керек, өйткені осы орайда препарат сіңуінің төмендеуін байқауға болады.

Таблеткадағы бөлетін сызық бүйрек функциясы бұзылған пациенттер үшін дозаны түзетуге мүмкіндік береді.

Қалған барлық дәрілік заттар жағдайындағы сияқты, пайдаланылмаған препаратты жергілікті табиғатты қорғау ережелеріне сай тиісті үлгіде жою керек.

Жағымсыз әсерлері

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

Жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- ұйқысыздық,
- бас ауыру, жеңіл бас айналу
- диарея, жүрек айну, құсу
- бауыр ферменттері (АЛТ/АСТ, сілтілік фосфатаза, ГГТ) деңгейінің жоғарылауы

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
- ентігу
- 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)

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

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік заттардың Таваникке әсері

Темір, мырыш тұздары, құрамында магний немесе алюминий бар антацидті препараттар, диданозин

Таблеткалардағы Таваник препаратымен темір, мырыш тұздарын, құрамында магний немесе алюминий бар антацидті препараттарды немесе диданозинді (құрамында алюминий немесе магний бар буферлік заттары болатын диданозин түрлері ғана) бір мезгілде қолданғанда левофлоксацин сіңуі едәуір төмендейді.

Фторхинолондарды және құрамында мырыш бар поливитаминді препараттарды бір мезгілде қолдану ішу арқылы қабылдағанда олардың сіңуін төмендетеді. Таблеткалардағы Таваник препаратын қабылдаудан 2 сағат бұрын немесе одан кейін 2 сағаттан соң темір, мырыш тұздары, құрамында магний немесе алюминий бар антацидті препараттар немесе диданозин (құрамында алюминий немесе магний бар буферлік заттары болатын дәрілік түрлерін ғана) сияқты екі немесе үш валентті катионы бар препараттарды қабылдауға кеңес берілмейді. Кальций тұздары ішу арқылы қабылдағанда левофлоксацин сіңуіне ең төмен әсерін тигізеді.

Сукральфат

Таблеткалардағы Таваник препаратының биожетімділігі оны сукральфатпен бір мезгілде қолданғанда едәуір төмендейді. Егер пациентке сукральфатты да, Таваникті де қабылдау қажет болса, сукральфатты таблеткалардағы Таваник препаратын қабылдаудан кейін 2 сағаттан соң қабылдаған бәрінен дұрыс.

Теофиллин, фенбуфен немесе осыған ұқсас қабынуға қарсы стероидты емес препараттар

Клиникалық зерттеу барысында левофлоксацин мен теofilлиннің фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі анықталмаған. Алайда хинолондар мен теofilлинді, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды немесе құрысуға дайындық шегін төмендететін басқа да дәрілік заттарды бір мезгілде қолданғанда эпилепсияға дайындық шегінің едәуір төмендеуін байқауға болады.

Фенбуфен болғанда левофлоксацин концентрациясы тек левофлоксацинді қабылдау кезіндегіден шамамен 13% жоғары болды.

Пробенецид және Циметидин

Пробенецид және Циметидин левофлоксациннің шығарылуына статистикалық тұрғыдан елеулі әсерін тигізді. Левофлоксациннің бүйректік клиренсі циметидин (24%) және пробенецид (34%) препараттарын қолданғанда төмендеген. Бұл екі дәрілік препараттың да левофлоксациннің өзекшелік секрециясын бөгеу қабілетімен түсіндіріледі. Алайда зерттеу барысында пайдаланылған дозаларда қолданғанда статистикалық тұрғыда маңызды кинетикалық айырмашылықтардың клиникалық тұрғыдан маңызды болу ықтималдығы аз.

Левофлоксацинді пробенецид және циметидин сияқты өзекшелік секрецияға ықпалын тигізетін препараттармен бірге, әсіресе, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Басқа маңызды ақпарат

Клиникалық фармакология зерттеулері аталған препаратты келесі: кальций карбонаты, дигоксин, глибенкламид, ранитидин сияқты дәрілік заттармен бірге қолданудың левофлоксацин фармакокинетикасына ешқандай клиникалық мәнді әсер етпейтінін көрсетті.

Таваник препаратының басқа дәрілік заттарға әсері

Циклоспорин

Циклоспориннің жартылай шығарылу кезеңі левофлоксацинмен бірге қолданғанда 33% ұзарған.

К дәрумені антагонистері

Левофлоксацин мен К дәрумені антагонисінің (мысалы, варфарин) біріктірілімі қолданылатын емнен өтетін пациенттерде коагуляциялық сынамалар көрсеткіштері жоғарылаған (ПУ/ХҚҚ) және/немесе ауыр болуы мүмкін қан кету туындаған жағдайлар хабарланды. Осылайша, К дәрумені антагонистері қолданылатын емнен өтетін пациенттерде коагуляциялық сынамалар нәтижелеріне мониторинг жасау қажет.

QT аралығының ұзаруын туындататын дәрілік заттар

Левофлоксацинді, басқа да фторхинолондар сияқты, QT аралығының ұзаруын туындататын препараттар (мысалы, аритмияға қарсы IA және III класс препараттары, үш циклды антидепрессанттар, макролидтер, нейролептиктер) қабылдайтын пациенттерде абайлап қолдану керек.

Басқа маңызды ақпарат

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер зерттеулерінде левофлоксацин теofilлиннің (CYP1A2 маркерлік субстраты) фармакокинетикасына әсер етпеген, бұл левофлоксациннің CYP1A2 тежегіші емес екенін көрсетеді.

Басқа өзара әрекеттесу түрлері

Тағам

Тағаммен клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі білінбеген. Осылайша, таблеткалардағы Таваник препаратын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Айрықша нұсқаулар

Метициллинге төзімді *S.aures*-тің, левофлоксацинді қоса, фторхинолондарға төзімді болу ықтималдығы жоғары. Демек, левофлоксацинді метициллинге төзімді алтын түстес стафилококктан туындаған инфекцияны емдеуде немесе зертханалық талдаулар микроорганизмнің левофлоксацинге сезімталдығын растайтын жағдайлардан басқа, осындай күдіктер болғанда (сондай-ақ, егер әдетте метициллинге төзімді стафилококктан туындаған инфекцияларды емдеуде тағайындалатын бактерияға қарсы дәрілер қолдану мақсатқа сай емес саналса) қолдану ұсынылмайды.

Левофлоксацинді жедел бактериялық синуситті және созылмалы бронхит өршуін емдеуде осы инфекциялар дұрыс диагностикаланған жағдайда қолдануға болады.

Несеп шығару жолдарының инфекциясын туындататын ең көп таралған патоген *E. coli*-дің фторхинолондарға төзімділігі Еуропалық одақ елдерінде ауытқып отырады. Препараттар тағайындалғанда фторхинолондарға *E. coli* төзімділігінің жергілікті таралуын ескеру ұсынылады.

Сібір ойық жарасының өкпедегі түрі: адамда қолданылуы *Bacillus anthracis*-ке сезімталдығы бойынша *in vitro* деректеріне және саны жағынан шектеулі клиникалық деректермен қатар клиникаға дейінгі зерттеулер деректеріне негізделген. Емдеуші дәрігерлердің сібір ойық жарасын емдеуге қатысты келісілген ұлттық және/немесе халықаралық құжаттарға жүгінгендері жөн.

Тендинит және сіңірдің үзілуі

Сирек жағдайларда тендинит туындауы мүмкін. Ахилл сіңірі өте көп зақымданады, тендинит сіңірдің үзілуіне әкелуі мүмкін. Кейбір жағдайларда екі жақты тендинит пен сіңірдің үзілуі левофлоксацинмен емдеу басталған соң 48 сағат ішінде туындауы мүмкін, сондай-ақ осы патологияның емді тоқтатудан кейін бірнеше ай ішінде туындау жағдайлары хабарланған. Тендиниттің және сіңір үзілуінің даму қаупі 60 жастан асқан пациенттерде, 1000 мг тәуліктік дозалар қабылдайтын пациенттерде, кортикостероидтар қабылдайтын пациенттерде және бүйрек, жүрек және өкпе трансплантациясы жасалған пациенттерде артады. Егде жастағы пациенттерде тәуліктік дозаны креатинин клиренсіне қарай түзету керек. Демек, ондай пациенттерге левофлоксацин тағайындалғанда мұқият мониторинг өткізу қажет. Барлық пациенттер тендинит симптомдары туындағанда емдеуші дәрігерге қаралу керек. Тендинитке күдіктенгенде левофлоксацин қолдануды дереу тоқтатып, зақымданған сіңірді тиісінше

емдеуді (мысалы, оны жеткілікті иммобилизациямен қамтамасыз етіп) дереу бастау керек.

Clostridium difficile тудырған ауру

Левовфлоксацинмен емделу кезіндегі немесе одан кейінгі, әсіресе, ауыр, тұрақты және/немесе қан аралас диарея (емнің аяқталуынан кейінгі бірнеше аптаны қоса) *Clostridium difficile* тудырған аурудың симптомы болуы мүмкін. *Clostridium difficile* тудырған аурулар ауырлық дәрежесі бойынша жеңілден өмірге қатер төндіруге дейін ауытқуы мүмкін, бұл орайда ең ауыр түрі жалған жарғақшалы колит болып табылады. Осылайша, егер пациенттерде левовфлоксацин қолданылатын ем кезінде немесе одан кейін ауыр диарея дамыса, аталған диагнозды ескеру маңызды. *Clostridium difficile* тудырған аурудан күдіктенгенде левовфлоксацин қолдануды дереу тоқтатып, кешіктірмей тиісті емді бастау керек. Осындай клиникалық жағдайда перистальтикаға қарсы препараттарды қолдану қарсы көрсетілді.

Құрысудың туындауына бейімділігі бар пациенттер

Хинолондар құрысудың дайындық шегін төмендетіп, құрысуларға түрткі болуы мүмкін. Левовфлоксацинанамиэзінде эпилепсиясы бар пациенттерге қарсы көрсетілді және, басқа да хинолондар сияқты, бұл препаратты құрысудың туындауына бейімділігі бар пациенттерге немесе белсенді заттары (мысалы, теofilлин) құрысудың дайындық шегін төмендететін дәрілік заттар қолданылатын қатарлас ем жүргізілгенде ерекше сақтықпен қолдану керек. Конвульсиялық құрысулар туындаған жағдайда левовфлоксацин қолданылатын емді тоқтату керек.

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа жеткіліксіздігі бар пациенттер

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа белсенділігінің жасырын немесе айқын бұзылулары бар пациенттерде бактерияға қарсы хинолонды препараттармен ем жүргізгенде гемолиздік реакцияларға бейімділікті байқауға болады. Осылайша, ондай пациенттерде левовфлоксацин қолдану қажет болғанда оларды гемолиздің туындауы тұрғысынан қадағалау керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Левовфлоксацин экскрециясы, негізінен, бүйрекпен жүретіндіктен оның функциясы бұзылған пациенттерде Таваник дозасын түзету керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Левовфлоксацин кейде препараттың бірінші дозасын енгізуден кейін туындайтын ауыр және өлімге ұшырату қаупі зор аса жоғары сезімталдық реакцияларын (мысалы, анафилаксиялық шокқа дейін апаратын ангионевроздық ісіну) туындатуы мүмкін. Пациенттер емді дереу тоқтатып, емдеуші дәрігермен немесе тиісті шұғыл көмек көрсету үшін жедел жәрдем дәрігерімен байланысуы керек.

Ауыр буллезді реакциялар

Левовфлоксацин қолданғанда Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермалық некролиз сияқты ауыр буллезді тері реакциялары туындаған жағдайлар хабарланды. Пациенттер тері/шырышты қабықтарда реакциялар

туындағанда емдеуді жалғастырмас бұрын емдеуші дәрігермен дереу байланысуға кеңес беру керек.

Дисгликемия

Барлық хинолондар қолдану кезіндегідей, әдетте ішуге арналған гипогликемиялық препараттар (мысалы, глибенкламид) немесе инсулин қолданылатын қатарлас емнен өтетін диабеті бар пациенттерде байқалған әрі гипо-, әрі гипергликемияны қоса, қандағы глюкоза мөлшері бұзылуының туындауы хабарланған. Гипогликемиялық кома жағдайлары хабарланды. Диабеті бар пациенттерде қандағы глюкоза деңгейін мұқият қадағалау ұсынылады.

Фотосенсибилизация профилактикасы

Левофлоксацин қолдану кезінде фотосенсибилизацияның туындауы хабарланған. Фотосенсибилизация дамуын болдырмау үшін пациенттерге емделу кезінде және оны тоқтатудан кейін 48 сағат ішінде қажеттіліксіз күшті күн сәулесінің немесе жасанды УК сәулелену (мысалы, УК шамы, солярий) әсеріне ұшырамауға кеңес беріледі.

К дәрумені антагонистері қолданылатын емнен өтетін пациенттер

Коагуляциялық сынамалар көрсеткіштерінің (ПУ/ХҚК) жоғарылауы және/немесе қан кетудің туындауы мүмкін екеніне орай, левофлоксацин және К дәрумені антагонисінің (мысалы, варфарин) біріктірілімі қолданылатын емнен өтетін пациенттерде осы препараттарды бір мезгілде қолданғанда коагуляциялық сынамалар нәтижелеріне мониторинг жасау қажет.

Психоз реакциялары

Левофлоксацинді қоса, хинолондар алған пациенттерде психоз реакцияларының туындау жағдайлары хабарланған. Өте сирек жағдайларда тіпті левофлоксацинді бір рет қолданудан кейін де осыған ұқсас реакциялар пациенттің өзіне қауіп төндіретін суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың туындауына дейін үдеген. Осыған ұқсас реакциялар білінген жағдайда левофлоксацин қабылдауды тоқтатып, тиісті шаралар қабылдау керек. Левофлоксацин психозы немесеanamнезінде психиатриялық аурулары бар науқастарда абайлап қолданылу керек.

QT аралығының ұзаруы

Фторхинолондар, левофлоксацинді қоса, төмендегідей QT аралығын ұзартатын белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде сақтықпен қолданылу керек:

- туа біткен QT аралығының ұзару синдромы
- QT аралығының ұзаруын туындататын дәрілік заттарды (мысалы, аритмияға қарсы, IA және III класс препараттары, үш циклды антидепрессанттар, макролидтер, нейрорептиктиктер) қатарлас қолдану
- электролиттер теңгерімінің түзетілмеген бұзылуы (мысалы, гипокалиемия, гипомагниемия)
- жүрек аурулары (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, брадикардия).

Егде жастағы науқастар мен әйелдер QT аралығының ұзаруын туындататын препараттарға аса сезімтал болуы мүмкін. Демек, левофлоксацинді қоса, фторхинолондарды пациенттердің аталған тобында сақтықпен қолдану керек.

Шеткері нейропатия

Левофлоксацинді қоса, фторхинолондар алған пациенттерде мейлінше жылдам дамуы мүмкін шеткергі сенсорлы нейропатия және шеткергі сенсомоторлы нейропатияның туындауы хабарланған. Нейропатия симптомдары білінгенде қайтымсыз бұзылулардың дамуына жол бермеу үшін левофлоксацин қолдануды тоқтату керек.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Левофлоксацин қолдану кезінде, ең алдымен, негізгі ауруы ауыр пациенттерде өліммен аяқталатын бауыр жеткіліксіздігіне дейін апаратын бауыр некрозы, мысалы сепсис жағдайлары хабарланған. Пациенттерге анорексия, сарғаю, күңгірт несеп, қышыну және іштің ауырсынуы сияқты бауыр ауруының симптомдары мен белгілері білінгенде емдеуді тоқтатып, емдеуші дәрігермен хабарласуға кеңес беру керек.

Гравис миастениясының өршуі

Фторхинолондардың, левофлоксацинді қоса, нейробұлшықеттік бөгеу белсенділігі бар және гравис миастениясынан зардап шегетін пациенттерде бұлшықет әлсіздігін күшейтуі мүмкін. Өлім жағдайларын қоса, күрделі қолайсыз реакциялар және постмаркетингтік бақылау кезеңінде туындаған өкпені қосымша жасанды желдету қажеттілігі гравис миастениясынан зардап шегетін пациенттерде фторхинолондар қолданумен байланысты болды. Пациенттің анамнезінде гравис миастениясы болса, левофлоксацин қолдану ұсынылмайды.

Көрудің нашарлауы

Көрудің нашарлауы туындағанда немесе препарат қабылдаудың көзге әсері білінгенде дереу офтальмологқа қаралу керек.

Асқын инфекция

Левофлоксацинді, әсіресе, ұзақ уақыт бойы қолдану сезімтал емес микроорганизмдердің шамадан тыс көбеюіне әкелуі мүмкін. Емделу кезеңінде асқын инфекция туындағанда тиісті шаралар қабылдау керек.

Зертханалық зерттеулер нәтижелеріне әсері

Левофлоксацин қолданылатын емнен өтетін пациенттерде несептегі апиындарды анықтайтын талдау жалған оң нәтижелер беруі мүмкін.

Спецификалық жетілдірілген әдісті пайдаланып, апиындардың бар-жоғын анықтайтын талдаулар нәтижелерін растау қажет болуы мүмкін.

Левофлоксацин *Mycobacterium tuberculosis* өсуін бәсеңдетіп, соған сәйкес, туберкулездің бактериологиялық диагностикасының жалған теріс нәтижелеріне себеп бола алады.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде левофлоксацин қолдану жөніндегі деректер саны шектеулі. Клиникаға дейінгі зерттеулерде ұрпақ өрбітуге уыттылығы тұрғысынан тікелей немесе жанама зиянды әсерлері анықталмаған. Алайда

клиникалық деректердің болмауына, сондай-ақ тәжірибелік деректерде өсімтал организмде салмақ жүктемесін көтеретін сіңірлердің фторхинолондармен зақымдану қаупінің расталуына орай, жүкті әйелдерде левофлоксацин қолдануға болмайды.

Лактация кезеңі

Таваник бала емізу кезеңіндегі әйелдерге қарсы көрсетілімді. Қазіргі таңда левофлоксациннің емшек сүтімен бөлінуіне қатысты ақпарат жеткіліксіз; алайда басқа фторхинолондардың емшек сүтімен бөлініп шығатыны белгілі. Клиникалық деректердің болмауына, тәжірибелік деректерде өсімтал организмде салмақ жүктемесін көтеретін сіңірлердің фторхинолондармен зақымдану қаупінің расталуына орай, бала емізу кезеңінде әйелдерге левофлоксацин қолдануға болмайды.

Фертильділігі

Левофлоксацин клиникаға дейінгі зерттеулерде фертильділіктің немесе ұрпақ өрбіту функциясының бұзылуын туындатпайды.

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

Кейбір қолайсыз әсерлер (мысалы, бас айналу/вертиго, ұйқышылдық, көрудің нашарлауы) пациенттің зейін қою қабілетін нашарлатып және реакциясын төмендетіп, соған сәйкес, бұл сапалар (автокөлікті басқару немесе жабдықпен жұмыс істеу) аса маңызды болатын жағдайларда қауіп төндіруі мүмкін.

Артық дозалануы

Симптомдары: препараттың аса жоғары емдік дозаларын қолданумен жүргізілетін клиникаға дейінгі уыттылығына зерттеулердің немесе клиникалық фармакология зерттеулерінің нәтижелеріне сай, таблеткалардағы Таваник препаратымен жедел артық дозаланудан кейін пайда болуы күтілетін аса маңызды белгілерге сананың шатасуы, бас айналу, сананың бұзылуы және конвульсиялық құрысулар, QT аралығының ұзаруы сияқты жүйке жүйесі тарапынан болатын симптомдар, сондай-ақ жүрек айну және АІЖ шырышты қабығының эрозиясы сияқты асқазан-ішек жолы тарапынан болатын реакциялар жатады.

Постмаркетингтік бақылау барысында сананың шатасу жағдайы, конвульсиялар, елестеулер және тремор сияқты ОЖЖ тарапынан болатын әсерлер аталды.

Емі: симптоматикалық ем жүргізген жөн. QT аралығының ұзару мүмкіндігіне орай, ЭКГ-мониторинг жасау қажет. Асқазанның шырышты қабығын қорғау үшін антацидті дәрілер қолдануға болады. Гемодиализ, перитонеальді диализ және ТАПД қоса, левофлоксацинді организмнен шығаруда тиімсіз. Спецификалық антидоты жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаларға 5 таблеткадан салады. Пішінді 1 қаптамадан

медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

25⁰С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші ұйымның атауы және елі

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі

Санофи-Авентис Франция, Франция

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

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