

**ИНСТРУКЦИЯ**

(для пациентов)

по медицинскому применению препарата

Таваник® (Tavanic®), 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой**Торговое название препарата:** Таваник® (Tavanic®).**Международное непатентованное название (INN):** левофлоксацин / levofloxacin.**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав**

В одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, Таваник 500 мг, содержится:

активное вещество: левофлоксацин – 500 мг (соответствует 512,46 мг левофлоксацина гемигидрата); вспомогательные вещества: гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая; натрия стеарилфумарат; макрогол 8000, титана диоксид (Е 171), тальк, краситель железа оксид красный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172).

Описание: светлые, желтовато-белые или красновато-белые, продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с линией, предназначенной для деления таблетки на равные дозы.**Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны.**Код по классификации АТХ:** J01MA12.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Левофлоксацин – это синтетическое противомикробное средство класса фторхинолонов, которое является S (-) энантиомером рацемического действующего вещества офлоксацин.

Механизм действия

Как и другие противомикробные средства фторхинолонового класса, левофлоксацин воздействует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

Связь между ФК и ФД:Степень бактерицидной активности левофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке (С_{макс}) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной подавляющей концентрации (МПК).**Механизм резистентности**Резистентность к левофлоксацину развивается за счет поэтапной мутации места-мишени в обоих топоизомеразах II типа, ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. В изменении чувствительности к левофлоксацину могут участвовать и другие механизмы резистентности, такие как изменение проницаемости клеточной стенки (распространен у *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки.

Отмечается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Однако вследствие механизма действия перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими классами противомикробных средств как правило отсутствует.

Пограничные значения

Рекомендованные EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным средствам) пограничные значения МПК для левофлоксацина, которые разделяют организмы на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные представлены в таблице ниже.

Клинические пограничные значения МПК EUCAST для левофлоксацина (версия 2.0, 01.01.2012):

Патоген	Чувствительный	Резистентный
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
Неспецифические пограничные значения ⁴	≤1 мг/л	>2 мг/л

1. Пограничные значения для левофлоксацина соответствуют лечению высокими дозами.

2. Может развиваться резистентность к низким уровням фторхинолонов (МПК для ципрофлоксацина 0,12 – 0,5 мг/л), однако не имеется данных, подтверждающих клиническую значимость этой резистентности при лечении инфекций дыхательных путей *H. influenzae*.

3. Штаммы со значениями МПК выше указанных пограничных значений резистентности очень редки или пока не отмечались. Идентификацию и испытания на чувствительность к противомикробным средствам для подобных изолятов следует повторить и в случае подтверждения результатов выслать изолят в контрольную лабораторию. Изоляты с подтвержденными МПК выше указанных пограничных значений резистентности должны сообщаться как резистентные, до тех пор, пока для таких штаммов не будут получены данные по клинической реакции.

4. Пограничные значения относятся к пероральной дозе 500 мг 1 – 2 раза и внутривенной дозе 500 мг 1 – 2 раза.

Распространенность резистентности среди конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и сезона, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования препарата вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительные, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, группа C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*

Анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus*

Другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентные, *Coagulase negative Staphylococcus spp*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*

Устойчивые микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*

Фармакокинетика

Всасывание

При приёме внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность: около 100%. Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер в пределах доз от 50 до 1000 мг.

Приём пищи оказывает небольшой эффект на всасывание левофлоксацина.

Распределение

Около 30-40% левофлоксацина вступает в связь с белками сыворотки. Средний объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после однократных и повторных доз 500 мг, что указывает на широкое распространение в тканях организма

Многokратное дозирование левофлоксацина по 500 мг/сут сопровождается незначительной кумуляцией. При дозах, превышающих 500 мг дважды в сутки, отмечается небольшая, но предсказуемая кумуляция левофлоксацина. Состояние насыщения достигается в течение 48 часов после приема 500 мг левофлоксацина один или два раза в день.

Проникновение в ткани и жидкости организма

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, в жидкость эпителиального слоя (ЖЭС)

Максимальная концентрация левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиального слоя после приёма внутрь 500 мг составляла 8,3 мкг/мл и 10,8 мкг/мл, соответственно. Максимальные концентрации измерялись через 1 ч после приёма.

Проникновение в ткани лёгких

Максимальная концентрация левофлоксацина в тканях лёгких после приёма внутрь 500 мг составляла примерно 11,3 мкг/мл через 4-6 ч после приёма. Концентрация в лёгких явно превышала таковую в плазме.

Проникновение в содержимое волдырей

Максимальная концентрация левофлоксацина: около 4,0 мкг/мл и 6,7 мкг/мл в содержимом волдырей определялась через 2-4 ч после 3-дневного назначения по 500 мг 1 или 2 раза в сутки, соответственно.

Проникновение в цереброспинальную жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость.

Проникновение в ткани простаты

После приёма внутрь по 500 мг левофлоксацина 1 раз в день в течение 3 дней, средние концентрации в тканях простаты составляли 8,7 мкг/мл, 8,2 мкг/мл и 2,0 мкг/мл, через 2 ч, 6 ч и 24 ч, соответственно; соотношение средней концентрации в простате и в плазме составляло 1,84.

Концентрация в моче

Средняя концентрация в моче через 8-12 ч после однократной пероральной 150 мг, 300 мг и 500 мг дозы левофлоксацина равнялась 44 мг/л, 91 мг/л и 200 мг/л, соответственно.

Метаболизм

Левофлоксацин подвергается метаболизму в очень малой степени. Метаболиты дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина составляют < 5% дозы, выводимой с мочой. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После перорального и внутривенного введения левофлоксацин выводится из плазмы относительно медленно ($t_{1/2}$: 6-8 ч). Выведение осуществляется преимущественно почками (> 85% дозы).

Средний общий видимый клиренс левофлоксацина после разовой дозы 500 мг составлял $175 \pm 29,2$ мл/мин.

Больших различий в фармакокинетике после перорального и внутривенного введения левофлоксацина нет, предполагается, что оба пути взаимозаменяемы.

Больные с нарушением почечной функции

Нарушение почечной функции влияет на фармакокинетику левофлоксацина. При снижении почечной функции выведение почками и клиренс снижаются, период полувыведения увеличивается, как это следует из представленной ниже таблицы:

Cl_{cr} (мл/мин)	< 20	20-40	50-80
Cl_R (мл/мин)	13	26	57
$t_{1/2}$ (час)	35	27	9

Больные пожилого возраста

Существенных различий в кинетике левофлоксацина между молодыми и пожилыми пациентами нет, за исключением различий в клиренсе креатинина.

Различия между представителями разного пола

Раздельный анализ, проведённый среди мужчин и женщин, показал малые или незначительные различия в фармакокинетике левофлоксацина между представителями разного пола. Доказательств того, что эти различия имеют клиническое значение, нет.

Данные доклинической безопасности

Неклинические данные показывают отсутствие особой опасности для человека (на основании исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности).

Левофлоксацин не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию крыс, замедленное созревание, вызванное токсическим действием на материнский организм, было единственным его воздействием на плод.

Левофлоксацин не индуцировал мутации гена в клетках бактерий или млекопитающих, но индуцировал хромосомные aberrации в клетках легких китайских хомяков *in vitro*. Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием топоизомеразы II. Тесты *in vivo*

(микронуклеус, сестринский хроматидный обмен, внеплановый синтез ДНК, тест определения частоты доминантных леталей) не выявили генотоксичности.

Исследования у мышей показали фототоксическую активность левофлоксацина только при очень высоких дозах левофлоксацина. Левофлоксацин не показал генотоксического потенциала в анализе фотомутагенности и уменьшил развитие опухоли в исследовании фотоканцерогенеза.

Как и другие фторхинолоны, левофлоксацин оказывал влияние на хрящ (образование пузырей и полостей) у крыс и собак. Эти эффекты были более выражены у молодых животных.

Показания к применению

Таваник назначают взрослым для лечения следующих инфекций:

- острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- хронический бактериальный простатит;
- легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение;

Для нижеупомянутых инфекций Таваник назначают только в том случае, когда считается нецелесообразным использование антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для первоначального лечения данных инфекций.

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронической обструктивной болезни легких, включая бронхит;
- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- неосложненный цистит;

Таваник также может быть использован для продолжения курса лечения у пациентов, показавших улучшение во время начального лечения внутривенной формой левофлоксацина.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам или к какому-либо из вспомогательных компонентов препарата;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с применением фторхинолонов в анамнезе;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- беременность;
- период лактации.

Способ применения и дозы

Таваник таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимают внутрь один или два раза в день. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Следует строго придерживаться инструкции по применению, поскольку в ином случае Таваник может вызвать неадекватный эффект.

Режим дозирования

Таблетки следует принимать не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При подборе доз таблетки можно ломать по разделительной бороздке. Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Больные с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин.):

- **острый бактериальный синусит:** 1 таблетка 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) - 10-14 дней;
- **бактериальное обострение хронического бронхита:** 1 таблетка 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней;
- **внебольничная пневмония:** по 1 таблетке 1-2 раза в день (соответственно 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней;
- **неосложненный цистит:** 250 мг один раз в сутки - 3 дня;
- **хронический бактериальный простатит:** по 1 таблетке 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) - 28 дней.
- **острый пиелонефрит:** 500 мг один раз в сутки 7-10 дней;
- **осложненные инфекции мочевыводящих путей:** 500 мг один раз в сутки 7-14 дней;
- **осложненные инфекции кожи и мягких тканей:** по 1 таблетке 1-2 раза в день (соответственно 500-1000 мг левофлоксацина) 7-14 дней;
- **легочная форма сибирской язвы:** 500 мг один раз в сутки 8 недель.

Пожилые больные

Для пожилых людей нет необходимости в корректировке дозы, за исключением случаев, когда корректировка производится из-за нарушений функции почек (см. раздел *Тенденит и разрыв сухожилий* и *Удлинение интервала QT* в разделе *Меры предосторожности*).

Детская популяция

Таваник противопоказан для применения у детей и растущих подростков.

Таблетки Таваник следует глотать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Их можно делить по разделительной линии для коррекции дозы. Таблетки можно принимать во время еды или в промежутках между приемами пищи. Таблетки Таваник следует принимать как минимум за два часа до или после применения солей железа, солей цинка, магний- или алюминий-содержащих антацидов или диданозина (*только лекарственные формы диданозина с алюминий или магний содержащими буферными веществами*) и сукральфата, поскольку может снижаться абсорбция препарата.

Больные с печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени лишь в крайне незначительной мере.

Больные с почечной недостаточностью

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении больных с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата. Соответствующая информация по этому поводу содержится в следующей таблице:

	Режим дозирования		
	250 мг/24 час	500 мг/24 час	500 мг/12 час
Клиренс креатинина	первая доза: 250 мг	первая доза: 500 мг	первая доза: 500 мг
50–20 мл/мин.	затем: 125 мг/24 час.	затем: 250 мг/24 час.	затем: 250 мг/12 час.
19–10 мл/мин.	затем: 125 мг/48 час.	затем: 125 мг/24 час.	затем: 125 мг/12 час.
<10 мл/мин. (включая гемодиализ и ПАПД ¹)	затем: 125 мг/48 час.	затем: 125 мг/24 час.	затем: 125 мг/24 час.

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

Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Таваник рекомендуется продолжить в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры тела или после достоверного уничтожения возбудителя.

Если пропущено время приема препарата, надо как можно скорее принять таблетку, пока не приблизилось время очередного приема. Далее продолжать принимать Таваник по рекомендованной схеме. Не удваивать дозу вместо пропущенной дозы.

Побочное действие

Как и все лекарственные средства, данный препарат может вызывать побочные реакции, но они не обязательно наблюдаются у всех. Обычно данные реакции мягкие и умеренные и часто проходят через некоторое время.

Прекратите прием Таваника и обратитесь к врачу или сразу же обратитесь в больницу, если вы заметите следующие побочные реакции:

Очень редко (может возникать менее чем у 1 из 10 000 пациентов)

- Аллергические реакции. Признаки могут включать: сыпь, проблемы с глотанием или с дыханием, отек губ, лица, горла или языка.

Прекратите прием Таваника и немедленно обратитесь к врачу, если вы заметите любую следующую побочную реакцию – вам может понадобиться срочная медицинская помощь:

Редко (может возникать менее чем у 1 из 1 000 пациентов)

- Водянистая диарея с примесью крови, возможно со спазмами в животе и высокой температурой. Это может быть признаком серьезной проблемы с кишечником.

- Боль и воспаление сухожилий или связок, которые могут привести к их разрыву. Чаще всего поражается ахиллово сухожилие.

- Приступы (судороги)

- Появление зрительных или звуковых образов, которых нет в реальности (галлюцинации, паранойя), изменения в ваших суждениях и мыслях (психотические реакции) с риском возникновения суицидальных мыслей или действий.

- Депрессия, психические проблемы, беспокойство (возбуждение), ненормальные сны или ночные кошмары.

Очень редко (может возникать менее чем у 1 из 10 000 пациентов)

- Жжение, покалывание, боль или онемение. Это могут быть признаки так называемой «нейропатии».

Частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании доступных данных)

- Сильные кожные высыпания, которые могут быть в виде пузырей или шелушения кожи вокруг губ, глаз, рта, носа и половых органов

- Потеря аппетита, кожа и глаза желтеют, моча темного цвета, зуд или боли в верхней части живота. Эти признаки могут свидетельствовать о поражении печени, которое в том числе может закончиться смертельной печеночной недостаточностью.

Если ваше зрение ухудшается или у вас наблюдаются какие-либо другие признаки нарушения зрения во время приема Таваника, немедленно обратитесь к врачу офтальмологу.

Зарегистрированы редкие случаи длительных (длящихся в течение нескольких месяцев или лет) или постоянных нежелательных реакций, таких как тендинит, разрыв сухожилия, боль в суставах, боли в конечностях, трудности при ходьбе, ненормальные ощущения, такие как пощипывание, покалывание, щекотание, жжение, онемение или боль (нейропатия), депрессия, усталость, нарушения сна, нарушения памяти, а также нарушение слуха, зрения, расстройства вкуса и обоняния, связанные с применением хинолоновых и фторхинолоновых антибиотиков, иногда независимо от ранее существовавших факторов риска.

Сообщите вашему врачу, если какая-либо из следующих побочных реакций сильно проявится или будет длиться дольше, чем несколько дней:

Часто (может возникать менее чем у 1 из 10 пациентов)

- Бессонница
- Головная боль, легкое головокружение
- Плохое самочувствие (рвота, тошнота) и диарея
- Повышенные уровни некоторых ферментов печени в крови

Не часто (может возникать менее чем у 1 из 100 пациентов)

- Увеличение количества других бактерий или грибов, инфекция, вызываемая грибами *Candida* (кандидоз), которые возможно придется лечить
- Изменения количества лейкоцитов, выявленные по анализам крови (лейкопения, эозинофилия)
- Чувство стресса (беспокойство), растерянность, нервозность, сонливость, дрожь, ощущение кружения (вертиго)
- Одышка (диспноэ)
- Изменение вкуса, потеря аппетита, расстройство желудка или несварение (диспепсия), боль в области живота, ощущение вздутия живота или запор
- Зуд и кожная сыпь, сильный зуд или сыпь (крапивница), избыточное потоотделение (гипергидроз)
- Боль в суставах или мышечная боль
- Анализы крови могут показать необычные результаты из-за проблем с печенью (повышенный билирубин) или с почками (повышенный креатинин)
- Общая слабость

Редко (может возникать менее чем у 1 из 1000 пациентов)

- Легкое возникновение синяков и кровотечения из-за снижения количества тромбоцитов (тромбоцитопения)
- Сниженное число лейкоцитов в крови (нейтропения)
- Ненормально повышенный иммунный ответ (гиперчувствительность)
- Снижение уровня сахара в крови (гипогликемия). Это важно для людей, страдающих диабетом.
- Ощущение покалывания в руках и ногах (парестезия)
- Проблемы со слухом (шум в ушах) или зрением (размытое зрение)
- Необычно частое биение вашего сердца (тахикардия) или пониженное артериальное давление (гипотензия)
- Мышечная слабость. Это важно для людей с миастенией Гравис (редкое заболевание нервной системы).
- Изменения в работе почек и случающаяся иногда почечная недостаточность, которая может быть проявлением аллергической реакции с поражением почек, называемой интерстициальным нефритом.
- Лихорадка

Частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании доступных данных)

- Снижение уровня эритроцитов (анемия): это может придать коже бледность или желтизну из-за повреждения эритроцитов; снижение числа всех типов клеток крови (панцитопения).
- Лихорадка, боль в горле и общее ощущение слабости, которое не проходит. Это может быть связано с уменьшением числа лейкоцитов (агранулоцитоз).
- Снижение циркуляции крови (анафилактоидный шок)
- Повышение уровня сахара в крови (гипергликемия) или снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), приводящее к гипогликемической коме. Это важно для людей, страдающих диабетом.
- Изменения в восприятии запаха, потеря обоняния или вкуса (паросмия, anosmia, агевзия)
- Нарушения при движениях и ходьбе (дискинезия, экстрапирамидные расстройства)
- Временная потеря сознания или положения тела в пространстве (обморок)
- Временная потеря зрения, воспаление глаз
- Нарушение или потеря слуха
- Аномальный быстрый сердечный ритм, опасный для жизни нерегулярный сердечный ритм, включая остановку сердца, изменение сердечного ритма (так называемое «удлинение интервала QT», наблюдаемое на ЭКГ, электрическая активность сердца)
- затрудненное дыхание или одышка (бронхоспазм)
- аллергические реакции с поражением легких
- Воспаление поджелудочной железы (панкреатит)
- Воспаление печени (гепатит)
- Повышенная чувствительность кожи к солнцу и ультрафиолету (светочувствительность)
- Воспаление стенки сосудов из-за аллергической реакции (васкулит)

- Воспаление тканей во рту (стоматит)
- Разрыв мышцы и разрушение мышц (рабдомиолиз)
- Покраснение и отек суставов (артрит)
- Боль, включая боли в спине, груди и конечностях
- Приступы порфирии у пациентов, уже страдающих этим заболеванием (очень редкое заболевание обмена веществ)
- Постоянная головная боль с или без размытого зрения (доброкачественная внутричерепная гипертензия)

Сообщение о нежелательных реакциях:

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Передозировка

Важнейшие ожидаемые симптомы ошибочной передозировки препарата Таваник проявляются со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания и приступы судорог по типу эпилептических, галлюцинации и тремор). Кроме того, могут отмечаться желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистых оболочек.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных супра-терапевтическими дозами левофлоксацина, было показано удлинение интервала QT.

Лечение должно быть ориентировано на имеющиеся симптомы. В связи с риском удлинения интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ. В случае острой передозировки в качестве лечения может быть назначено промывание желудка и прием антацидов для защиты слизистой оболочки желудка.

Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эффекты других лекарственных средств на Таваник

Соли железа, соли цинка, магний- или алюминийсодержащие антациды, диданозин

Абсорбция левофлоксацина значительно снижается при сопутствующем приеме с таблетками Таваник солей железа, магний- или алюминийсодержащих антацидов, диданозина (*только средства с диданозином, содержащие в качестве буферных веществ алюминий или магний*). Прием фторхинолонов совместно с мультивитаминными препаратами, содержащими цинк, по-видимому, снижает их абсорбцию при пероральном приеме. Препараты, содержащие двух- или трехвалентные катионы, например, соли железа, соли цинка, магний- или алюминийсодержащие антациды, диданозин (*только*

средства с диданозином, содержащие в качестве буферных веществ алюминий или магний) рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа или по прошествии не менее 2 часов после приема таблеток Таваник. Соли кальция обладают минимальным эффектом на пероральную абсорбцию левофлоксацина.

Сукральфат

Биодоступность таблеток Таваник значительно снижается при приеме их совместно с сукральфатом. Если пациентам необходимо использовать сукральфат и Таваник, рекомендуется принимать сукральфат через 2 часа после приема таблеток Таваник (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Теофиллин, фенбуфен и аналогичные нестероидные противовоспалительные средства

В клинических исследованиях не выявлено фармакокинетических взаимодействий между левофлоксацином и теофиллином. Однако при использовании хинолонов совместно с теофиллином, нестероидными противовоспалительными средствами и другими средствами, снижающими порог эпилептических припадков, может происходить существенное снижение порога эпилептических припадков.

Концентрации левофлоксацина в присутствии фенфубена повышались на 13 % по сравнению с концентрацией при приеме одного лишь левофлоксацина.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказывали статистически значимое воздействие на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс снижался под воздействием циметидина (24 %) и пробенецида (34%). Это связано с тем, что оба этих препарата способны блокировать секрецию левофлоксацина в почечных канальцах. Однако с учетом доз, использовавшихся в исследовании, маловероятно, что эта статистически значимая кинетическая разница способна обладать клинической значимостью.

Левофлоксацин следует с осторожностью использовать при сопутствующем приеме препаратов, воздействующих на канальцевую секрецию, например, пробенецида и циметидина, и в особенности у пациентов с нарушением почечной функции.

Другая значимая информация

Исследования клинической фармакологии показали, что фармакокинетика левофлоксацина не изменяется в сколь-нибудь клинически значимой степени при использовании левофлоксацина совместно со следующими препаратами: кальция карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Эффекты Таваника на другие лекарственные средства

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина повышается на 33 % при использовании совместно с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

У пациентов, получавших левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), отмечались удлинение протромбинового времени (снижение тромбопластинового времени/увеличение МНО) и/или кровотечения вплоть до тяжелых. В связи с этим у пациентов, получающих антагонисты витамина К, необходимо контролировать результаты коагуляционной пробы.

Препараты с известным удлинением интервала QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует с осторожностью использовать у пациентов, получающих препараты с известным удлинением интервала QT (например,

противоаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Другая значимая информация

В фармакокинетическом исследовании левофлоксацин не оказывал влияния на фармакокинетику теофиллина (который является маркерным субстратом CYP1A2), указывая на то, что левофлоксацин не ингибирует CYP1A2.

Другие формы взаимодействий

Пища

Клинически значимое взаимодействие с пищей отсутствует. Таблетки Таваник могут приниматься независимо от приема пищи.

Меры предосторожности

Следует избегать применения левофлоксацина у пациентов, у которых ранее наблюдались серьезные нежелательные реакции при использовании препаратов, содержащих хинолон или фторхинолон (см. раздел *Побочное действие*). Лечение таких пациентов левофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы/риска (см. также раздел *Противопоказания*).

Риск резистентности

Метициллин-резистентный *S. aureus* вероятно обладает корезистентностью к фторхинолонам, в том числе левофлоксацину. Поэтому левофлоксацин не рекомендован для лечения известных или предполагаемых инфекций, вызванных MRSA, за исключением случаев, когда результаты лабораторных исследований подтвердили чувствительность микроорганизма к левофлоксацину (и обычно рекомендуемые антибактериальные средства для лечения MRSA-инфекций считаются непригодными).

Левофлоксацин может быть использован для лечения острого бактериального синусита и обострения хронического бронхита, если эти инфекции были компетентно диагностированы.

Резистентность *E. coli*, самого распространенного возбудителя инфекций мочевыводящих путей, к фторхинолонам в странах Европейского Союза варьирует. Врачам, назначающим препарат, рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

Легочная форма сибирской язвы: Применение у людей основано на данных чувствительности *Bacillus anthracis* in vitro и на экспериментальных данных, полученных у животных, вместе с ограниченными данными у людей. Лечащим врачам следует обращаться к национальным и/или международным согласительным документам, касающимся лечения сибирской язвы.

Таваник нельзя применять для лечения детей и подростков ввиду вероятности поражения суставных хрящей.

При очень тяжелом воспалении легких, вызванном пневмококками, Таваник может не дать оптимального терапевтического эффекта.

Госпитальные инфекции, вызванные определенными возбудителями (*P. aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции на лекарственный препарат

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее существовавших факторов риска были зарегистрированы очень редкие случаи длительных

(продолжавшихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций на препарат, влиявших на различные, иногда несколько систем организма (костно-мышечная, нервно-психическая и органы чувств). При первых признаках или симптомах любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить прием левофлоксацина и пациентам следует обратиться к своему врачу за консультацией.

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит и разрыв сухожилий (прежде всего ахиллова сухожилия, но не ограничиваясь им), иногда билатеральный, может развиваться в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и вплоть до нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск тендинита и разрыва сухожилия повышен у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов, перенесших трансплантацию органов, у пациентов, получающих препарат в суточной дозе 1000 мг и у пациентов, которые одновременно получают кортикостероиды. Поэтому следует избегать одновременного применения кортикостероидов.

При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение левофлоксацином следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Должно быть назначено надлежащее лечение пораженной конечности (конечностей) (например, иммобилизация). Нельзя использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Заболевание, ассоциированное с Clostridium difficile

Диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью, развившаяся во время или после лечения левофлоксацином (в том числе через несколько недель после лечения), может быть симптомом заболевания, ассоциированного с Clostridium difficile (CDAD). CDAD может варьировать по тяжести от легкого до угрожающего жизни, самой тяжелой формой которого является псевдомембранозный колит. Поэтому важно учитывать возможность этого диагноза у пациентов, у которых развивается тяжелая диарея в период или после лечения левофлоксацином. Если есть подозрение или подтвержденное CDAD, то применение левофлоксацина следует немедленно прекратить и без промедления начать соответствующее лечение. Препараты, угнетающие перистальтику, в этой клинической ситуации противопоказаны.

Пациенты, предрасположенные к судорогам

Таваник противопоказан пациентам с эпилепсией (как и все остальные препараты класса фторхинолонов). Лечение препаратом Таваник следует проводить с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам в связи с возможностью развития приступа. Судорожная готовность может повышаться и при одновременном применении с фенбуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами или теofilлином (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). При возникновении судорог лечение должно быть прекращено.

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут реагировать на фторхинолоны разрушением эритроцитов (гемолиз). В связи с этим, лечение таких больных левофлоксацином следует проводить с большой осторожностью, тщательно контролируя признаки гемолиза.

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с тем, что левофлоксацин выводится главным образом с мочой, доза препарата должна быть изменена у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел *Способ применения и дозы*).

PIL_v3

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Реакции гиперчувствительности

Левифлоксацин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (ангионевротический отек и анафилактический шок), в том числе и после первой дозы. Лечение следует прекратить немедленно и обратиться к своему врачу или врачу скорой помощи, который примет соответствующие неотложные меры.

Тяжелые буллезные реакции

Были зарегистрированы случаи тяжелых буллезных кожных реакций при применении левифлоксацина, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к своему врачу, прежде чем продолжить лечение, если возникают реакции со стороны кожи и/или слизистых.

Дисгликемия

Как и для всех хинолонов, отмечались нарушения уровня глюкозы в крови, включая как случаи гипергликемии, так и гипогликемии, обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующую терапию гипогликемическими средствами для орального применения (например, глибенкламид) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Для таких пациентов рекомендуется тщательное отслеживание уровня глюкозы крови.

Профилактика фотосенсибилизации

Несмотря на то, что фотосенсибилизация отмечается при применении левифлоксацина очень редко, во избежание ее больным не рекомендуется подвергаться без особой нужды сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению во время лечения и в течение 48 часов после окончания терапии (например, пребывание на солнце в высокогорной местности или посещение солярия).

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

При совместном применении левифлоксацина с антагонистами витамина К следует контролировать свертываемость крови в связи с повышенным риском кровотечений.

Психотические реакции

Зарегистрированы случаи психотических реакций при применении фторхинолонов и левифлоксацина в их числе. В очень редких случаях отмечены такие реакции как суицидальные мысли и угрожающее жизни поведение (в том числе и после первой дозы). Лечение следует прекратить при первых признаках подобных реакций. Следует проявлять осторожность, если левифлоксацин должен применяться у пациентов, имеющих психические заболевания, в том числе в анамнезе.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об очень редких случаях удлинения QT интервала у пациентов, принимающих фторхинолоны, в том числе левифлоксацин. Следует проявлять осторожность при применении фторхинолонов, в том числе левифлоксацина, пациентами с известными факторами риска для удлинения интервала QT, такими как, например:

- пожилой возраст
- нарушенный электролитный баланс (например, гипокалиемия, гипомагниемия)
- врожденный синдром удлинения интервала QT
- заболевание сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия)

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

■ одновременное использование лекарственных препаратов, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические средства). (см. разделы *Способы применения и дозы, Взаимодействие с другими лекарственными средствами*)

Пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим QTc-интервал. Поэтому у этих пациентов следует соблюдать осторожность при использовании фторхинолонов, в том числе левофлоксацина.

Периферическая нейропатия

Отмечены случаи сенсорной и сенсомоторной полинейропатии, приводившей к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые принимают левофлоксацин, следует информировать своего врача перед продолжением лечения о появившихся симптомах нейропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, для того, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых изменений (см. раздел *Побочные реакции*).

Печеночная недостаточность

Отмечены случаи некроза печени вплоть до угрожающих жизни состояний в особенности у пациентов с тяжелыми предшествующими заболеваниями, например, сепсисом. При развитии симптомов печеночной недостаточности (анорексия, желтуха, темная моча, зуд) пациентам рекомендуется прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Обострение myasthenia gravis

Фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут обострять мышечную слабость у пациентов с myasthenia gravis. Тяжелые нежелательные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период, в том числе смертельные исходы и потребность в искусственной вентиляции легких, ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с myasthenia gravis. Левофлоксацин не рекомендован у пациентов с наличием в анамнезе myasthenia gravis.

Нарушения зрения

При нарушениях зрения или при возникновении любых влияний на орган зрения следует немедленно проконсультироваться у офтальмолога (см. разделы *Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами* и *Побочное действие*).

Суперинфекция

Применение левофлоксацина, особенно продолжительное, может привести к усиленному росту нечувствительных к нему микроорганизмов. Если в период лечения развивается суперинфекция, то следует принять соответствующие меры.

Влияние на результаты лабораторных и диагностических исследований

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительные результаты. Возможно возникновение необходимости в подтверждении положительных результатов анализа на наличие опиатов более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост микобактерий туберкулеза и, следовательно, привести к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза.

Риск развития аневризмы и расслоения аорты

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пациентов пожилого возраста.

По этой причине фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза и после рассмотрения других возможных методов лечения у пациентов с аневризмой и (или) расслоением аорты в анамнезе, или у пациентов с аневризмой в семейном анамнезе, или в присутствии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к аневризме и/или расслоению аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, гипертензия, подтвержденный атеросклероз).

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине, пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение скорой медицинской помощи.

Беременность

Имеется ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямую или косвенную репродуктивную токсичность.

Однако при отсутствии данных на людях и при наличии экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании опасности повреждения хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, левофлоксацин не следует применять у беременных женщин.

Грудное вскармливание

Таваник противопоказан кормящим женщинам. Существует недостаточно информации о выведении левофлоксацина в молоко. Однако другие фторхинолоны попадают в материнское молоко. При отсутствии данных на людях и в связи с тем, что экспериментальные данные свидетельствуют об опасности повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, левофлоксацин не следует применять у кормящих женщин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Такие нежелательные эффекты как легкое головокружение, сонливость и нарушение зрения могут ухудшить способность пациента концентрироваться и реагировать, что может представлять риск при управлении транспортным средством или работе с механизмами.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг в упаковках по 5 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

По одному блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (Sanofi Winthrop Industrie, France)

56, route de Choisy au Bas
60205 COMPIEGNE
ФРАНЦИЯ.

Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика

в Республике Беларусь (Беларусь): 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 40, тел. (375 17) 203 33 11, Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан): 100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д, тел.: (998 71) 281 46 28/29, факс.: (998 71) 281 44 81, Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com

в Республике Грузия (Грузия и Армения): 0103 Тбилиси, ул. Метехи, 22, тел.: (995 59) 533 13 36

в Республике Казахстан (Кыргызстан): А15Т6К6, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 187 «Б», Бизнес центр «STAR» 3й эт., тел.: +7(727) 2445096/97, факс.: +7(727) 2582596;

по вопросам к качеству препарата e-mail: quality.info@sanofi.com;

по вопросам фармаконадзора e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь