

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**ЛЕВОЗИН 250  
ЛЕВОЗИН 500  
ЛЕВОЗИН 750**

**Торговое название**

ЛЕВОЗИН 250  
ЛЕВОЗИН 500  
ЛЕВОЗИН 750

**Международное непатентованное название**

Левифлоксацин

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - левофлоксацина гемигидрата 256.23 мг (эквивалентно левофлоксацину 250 мг), левофлоксацина гемигидрата 512.46 мг (эквивалентно левофлоксацину 500 мг) или левофлоксацина гемигидрата 768.69 мг (эквивалентно левофлоксацину 750 мг),

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая РН 102, гидроксипропилметилцеллюлоза (фармакоат 603 W), кросповидон (коллидон), натрия стеарил фумарат, вода очищенная.

*состав оболочки Опадрай Y-1-7000 белый*: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), титана диоксид (Е171), полиэтиленгликоль 400 (макрогол 400).

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, продолговатой формы и с риской на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные препараты для системного использования.

Противомикробный препарат – производное хинолона. Фторхинолоны.

Левифлоксацин.

Код АТХ J01MA12

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

При пероральном приеме левофлоксацин всасывается быстро и полностью, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность составляет 95 - 100%.

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

#### *Распределение*

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

Средний объем распределения левофлоксацина составляет около 100 л после введения в дозе 500 мг.

#### *Проникновение в ткани и жидкости тела*

Левофлоксацин широко распределяется в органах и тканях, но плохо проникает в спинномозговую жидкость.

#### *Биотрансформация*

Полностью метаболизируется, образуя дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацин. Данные метаболиты содержат <5% дозы препарата и выделяются с мочой.

#### *Выведение*

После приема левофлоксацин внутрь медленно выводится из плазмы (период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) 6 - 8 ч). Выводится в основном почками (>85% введенной дозы). Общий клиренс после однократного введения в дозе 500 мг составил 175 +/- 29,2 мл/мин.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

При почечной недостаточности снижается выведение препарата почками, увеличивается период полувыведения, как показано таблице.

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

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

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не существует возрастных отличий в фармакокинетике левофлоксацина, кроме связанных с различиями в клиренсе креатинина.

##### *Половые различия*

Нет доказательств того, что данные половые различия обладают клинической значимостью.

### **Фармакодинамика**

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

#### *Механизм действия*

Левифлоксацин действует на комплекс ДНК-гираза и топоизомеразу IV в качестве антибактериального препарата, производного хинолона.

#### *Соотношение ФК/ФД*

Бактерицидная активность левифлоксацина зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке ( $C_{max}$ ) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК).

#### *Механизм резистентности*

Резистентность приобретается постепенно путем мутации сайта-мишени в топоизомеразах II типа, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Прочие механизмы резистентности и отток веществ из ткани также могут влиять на восприимчивость к левифлоксацину.

Наблюдается перекрестная резистентность между левифлоксацином и другими фторхинолонами. Из-за особенностей механизма действия, не существует перекрестной резистентности между левифлоксацином и другими антибактериальными препаратами.

Левифлоксацин активен в отношении штаммов микроорганизмов:

- *аэробные грамположительные микроорганизмы*: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные), Staphylococcus haemolyticus (метициллин-чувствительные), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные штаммы), Streptococcus pyogenes и Streptococci (группы C и G); Staphylococcus haemolyticus (метициллин-резистентные);

- *аэробные грамотрицательные микроорганизмы*: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae (ампициллин-чувствительные и резистентные), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis  $1\beta+/\beta-$ , Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Salmonella species, Shigella species, Yersinia enterocolitica, другие Enterobacter spp, Bordetella pertussis, Citrobacter spp, Acinetobacter spp, Morganella morganii, и Providencia spp.;

- *анаэробные микроорганизмы*: Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Peptostreptococci; другие Bacteroides spp., Clostridium difficile;

- *внутриклеточные микроорганизмы*: Chlamidia pneumoniae, Chlamidia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis.

#### **Показания к применению**

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

- пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей
- хронический бактериальный простатит

### Способ применения и дозы

*Взрослым:* таблетки принимают внутрь 1 или 2 раза в сутки. Дозировка зависит от типа, тяжести инфекции и чувствительности возбудителя. Максимальная разовая доза – 500 мг, максимальная суточная доза – 1000 мг.

*С нормальной или умеренно сниженной функции почек клиренс креатина (КК) > 50 мл/мин можно рекомендовать следующий режим дозирования:*

<b>Показание к применению</b>	<b>Суточная доза (в зависимости от тяжести заболевания)</b>	<b>Продолжительность лечения (в зависимости от тяжести заболевания)</b>
Острый бактериальный	500 мг 1 раз в сутки	10 - 14 дней
Обострение хронического бронхита бактериальной	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Внебольничная пневмония	500 мг 1 или 2 раза в сут. 750 мг 1 раз в сутки	7 - 14 дней 5 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	750 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Неосложненный цистит	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1 или 2 раза в сутки 750 мг 1 раз в сутки	7 - 14 дней 7 - 10 дней

### Особые группы пациентов

*При нарушении функции почек (клиренс креатинина  $\leq$  50 мл/мин)*

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

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

#### *Нарушение функции печени*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста, кроме связанных с функцией почек.

#### *Пациенты детского возраста*

Препарат противопоказан к применению у детей и подростков.

#### *Способ применения*

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. При подборе доз таблетки можно разломить по разделительной линии. Препарат можно принимать во время еды и между приемами пищи. Разделительная линия на таблетке позволяет корректировать дозу для пациентов с нарушением функции почек. Неиспользованный препарат следует утилизировать соответствующим образом согласно местным природоохранным правилам.

#### **Побочные действия**

##### *Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )*

- бессонница, головная боль, головокружение
- тошнота, рвота, диарея
- повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ/АСТ и др.)

##### *Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )*

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

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

- тромбоцитопения, нейтропения
- ангионевротический отек, гиперчувствительность
- гипогликемия, у пациентов с диабетом

- психотические реакции с галлюцинациями и паранойей
- депрессия, агитация
- необычные сновидения, кошмары
- конвульсии
- парестезия
- нарушение зрения, такие как нечеткость
- тиннитус
- тахикардия, сердцебиение
- гипотензия
- заболевания сухожилий, включая тендинит (ахиллова сухожилия)
- мышечная слабость, у больных миастения гравис
- острая почечная недостаточность
- пирексия

*Частота неизвестна*

- панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия
- анафилактический шок и анафилактоидные реакции даже после введения первой дозы препарата
- гипергликемия
- гипогликемия
- психические расстройства с поведением, представляющим опасность для самого пациента, включая суицидальное мышление или попытку суицида
- периферическая сенсорная и сенсомоторная нейропатия
- паросмия включая anosmia
- дискинезия
- экстрапирамидное расстройство
- агевзия
- обморок
- доброкачественная внутричерепная гипертензия
- временная потеря зрения
- нарушение или потеря слуха
- желудочковая тахикардия, которая может привести к остановке сердца.
- желудочковая аритмия и трепетание-мерцание желудочков (наблюдается у пациентов на ЭКГ фиксирован удлинение интервала QT)
- бронхоспазм, аллергический пневмонит
- геморрагическая диарея, в редких случаях энтероколит, включая псевдомембранозный колит, панкреатит
- желтуха и тяжелое повреждение печени, включая острую печеночную недостаточность с летальным исходом, у пациентов с тяжелым гепатитом
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Стивенса-Джонсона), полиморфная эритема, реакция фотосенсибилизации, лейкоцитокластический васкулит, стоматит
- рабдомиолиз, разрыв сухожилий (ахиллова сухожилия), связок, мышц
- артрит
- боль (в спине, груди и конечностях)

Прочие нежелательные эффекты, которые связаны с применением фторхинолонов, включают приступы порфирии у больных этим заболеванием

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к хинолонам, левофлоксацину, вспомогательным веществам
- эпилепсия и другие поражения ЦНС с пониженным судорожным порогом
- хроническая почечная недостаточность с КК <50 мл/мин
- заболевания сухожилий, связанные с применением хинолонов в анамнезе
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность
- период лактации

### **Лекарственные взаимодействия**

#### *Действие других лекарственных средств*

Таблетку следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо диданозина (*только лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества с соединениями алюминия или магния*). А также назначение сукральфата, так как при этом может наблюдаться снижение всасывания препарата, если пациенту необходимо принимать сукральфат и Левозин, то в первую очередь принимают сукральфат, через 2 часа можно принимать Левозин в таблетках.

Соли кальция не нарушают всасывание при пероральном приеме.

#### *Теофиллин и нестероидные противовоспалительные препараты*

Возможно снижение судорожного порога при совместном назначении хинолонов с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами. Фенбуфен повышает концентрацию левофлоксацина на 13%. Одновременный прием с глюкокортикостероидами повышает риск разрыва сухожилий.

#### *Пробенецид и Циметидин*

Левофлоксацин следует осторожно применять с препаратами пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Почечный клиренс снижался циметидина (24%), пробенецид (34%).

#### *Прочая важная информация*

Клинические исследования показали, что применение с карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина.

#### *Действие препарата на другие лекарственные средства*

##### *Циклоспорин*

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

##### *Антагонисты витамина К*

Повышения показателей коагуляционных проб (ПВ/МНО) и/или возникновения кровотечения у пациентов, при применении левофлоксацина и антагониста витамина К (варфарина), необходимо проводить мониторинг результатов коагуляционных проб.

*Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT*

Фторхинолонов следует осторожно применять с противоаритмическими препаратами класса IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и нейролептиками.

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

*Другие виды взаимодействия*

*Пища*

Препарат в таблетках можно принимать независимо от приема пищи.

### **Особые указания**

Учитывая, что метициллин-резистентный *золотистый стафилококк* устойчив к фторхинолонам, левофлоксацин не рекомендуется применять при инфекциях вызванных метициллин-резистентным стафилококком.

Левофлоксацин можно применять при лечении острого бактериального синусита и обострении хронического бронхита.

При назначении рекомендуется учитывать резистентность *E. coli* к фторхинолонам.

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

*Тендинит и разрыв сухожилий*

В редких случаях развивается тендинит, который может привести к разрыву сухожилия. Часто поражается ахиллово сухожилие в течение 48 ч после начала лечения, или в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилий увеличивается у пациентов старше 60 лет и у принимающих суточные дозы 1000 мг, а также при приеме кортикостероидов. При возникновении симптомов тендинита нужно обратиться к лечащему врачу и прекратить прием левофлоксацина.

*Заболевание, вызванное Clostridium difficile*

Тяжелая, упорная диарея с примесью крови, во время или после лечения левофлоксацином может быть симптомом заболевания, вызванного *Clostridium difficile*. Заболевания, вызванные *Clostridium difficile*, могут варьировать по степени тяжести, тяжелой формой является псевдомембранозный колит. При подозрении на *Clostridium difficile*,



следует прекратить прием левофлоксацина и начать соответствующее лечение.

#### *Пациенты, предрасположенные к возникновению судорог*

Хинолоны могут снижать порог судорожной готовности и провоцировать судороги. Левозин противопоказан больным, имеющим в анамнезе эпилепсию или принимающим лекарственные средства снижающие порог судорожной готовности. В случае возникновения конвульсивных судорог следует прекратить лечение.

#### *Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*

У пациентов имеющих скрытые, явные нарушения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, может наблюдаться предрасположенность к гемолитическим реакциям. При применении левофлоксацина у таких пациентов возможно возникновения гемолиза.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Левофлоксацин в основном экскретируется почками, с нарушением их функции следует корректировать дозу.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Левофлоксацин может вызывать ангионевротический отек и анафилактический шок, возникающие даже после введения первой дозы. Следует немедленно прекратить лечение и связаться с врачом скорой помощи для оказания соответствующей неотложной помощи.

#### *Тяжелые буллезные реакции*

При применении препарата могут тяжелые буллезные кожные реакции (синдром Стивенса–Джонсона) или токсический эпидермальный некролиз. При возникновении реакций на коже/слизистых оболочках немедленно связаться с врачом.

#### *Дисгликемия*

При применении хинолонов наблюдается изменения содержания глюкозы в крови (гипо-и гипергликемия) у пациентов с диабетом. Имеется случай гипогликемической комы, рекомендуется следить за уровнем глюкозы.

#### *Профилактика фотосенсибилизации*

При применении левофлоксацина возникает фотосенсибилизация. Для предотвращения фотосенсибилизации не рекомендуется подвергаться воздействию солнечного, искусственного УФ облучения, во время лечения и в течение 48 ч после прекращения.

#### *Пациенты, проходящие лечение с применением антагонистов витамина К.*

Из-за возможного повышения показателей коагуляционных проб и/или возникновения кровотечения необходимо проводить мониторинг коагуляционных проб у пациентов.

#### *Психотические реакции*

Сообщалось о случаях возникновения психотических реакций у пациентов, получавших хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях после однократного приема левофлоксацина, прогрессировали реакции до появления суицидальных мыслей и поведения, представляющего

опасность для самого пациента. В случае появления подобных реакций следует прекратить прием левофлоксацина и принять соответствующие меры. Левофлоксацин следует с осторожностью применять у больных психозом или при наличии психиатрических заболеваний в анамнезе.

#### *Удлинение интервала QT*

Фторхинолоны, следует с осторожностью применять у пациентов, у которых существуют факторы риска удлинения интервала QT:

- врожденный синдром удлинения интервала QT
- применение препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (противоаритмические- класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики)
- нарушение баланса электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия)
- сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия. Пожилой возраст и женщины более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. Следовательно, левофлоксацин нужно с осторожностью применять у данных групп пациентов.

#### *Периферическая нейропатия*

Сообщалось о возникновении периферической сенсорной нейропатии и периферической сенсомоторной нейропатии, которые могли развиваться довольно быстро. При появлении симптомов нейропатии следует прекратить применение левофлоксацина.

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Сообщалось о случаях некроза печени до печеночной недостаточности с летальным исходом, у пациентов с тяжелым основным заболеванием, как сепсис. Пациентам рекомендуется прекратить лечение, связаться с врачом при появлении признаков заболевания печени (анорексия, желтуха, темная моча, зуд и болезненность живота).

#### *Обострение миастении гравис*

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут усиливать мышечную слабость, страдающим миастенией гравис. Не рекомендуется применять левофлоксацин при наличии у пациента в анамнезе миастении гравис.

#### *Нарушения зрения*

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

#### *Суперинфекция*

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

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

С применением левофлоксацина, анализ на определение опиатов в моче может давать ложноположительные результаты. Может потребоваться подтвердить результаты анализов с использованием специфического метода.

Левифлоксацин может подавлять *Mycobacterium tuberculosis* и, быть причиной ложноотрицательных результатов бактериологической диагностики туберкулеза.

#### *Беременность*

Существует ограниченное количество данных о применении у беременных женщин. Доклинические исследования не выявили прямых и косвенных вредных воздействий с точки зрения репродуктивной токсичности. Отсутствие клинических данных, а также экспериментальные данные подтверждают риск повреждения хрящей в растущем организме. Фторхинолоны не следует применять беременным женщинам.

#### *Период лактации*

Противопоказан женщинам в период грудного вскармливания. Недостаточно информации относительно выделения левифлоксацина с грудным молоком; однако другие фторхинолоны выделяются с грудным молоком. Отсутствие клинических данных, а также как экспериментальные данные подтверждают риск повреждения хрящей, не следует применять женщинам в период грудного вскармливания.

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

Нежелательные эффекты (головокружение/вертиго, сонливость, нарушения зрения) могут ухудшать способность концентрировать внимание, снижать реакцию (управление автотранспортом или работа с оборудованием).

### **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, эрозивные поражения желудочно-кишечного тракта, головокружение, нарушения сознания, приступы судорог.

*Лечение:* специфического антидота нет, отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая терапия, диализ неэффективен.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 5 или 7 таблеток покрытых пленочной оболочкой помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1 или 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы-производителя.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

4 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель/Упаковщик**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

**Держатель регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)