

## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЛЕВОМИН

**Препаратнинг савдо номи:** Левомин

**Таъсир этувчи модда (ХМБН):** левофлоксацин

**Дори шакли:** инфузия учун эритма

**Таркиби:**

100 мл эритма таркибида:

*фаол модда:* сувсиз 100% левофлоксацинга қайта ҳисоблаганда левофлоксацин гемигидрати 500 мг;

*ёрдамчи моддалар:* натрий хлориди, динатрий эдетати, эритилган водород хлорид кислотаси, натрий гидроксиди, инъекция учун сув.

**Таърифи:** сариқ рангдан яшил-сариқ ранггача бўлган тиниқ эритма.

Назарий осмолярлиги — 300 мосмоль/л.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** Антибактериал синтетик восита (фторхинолонлар гуруҳи).

**АТХ коди:** J01MA12

### **Фармакологик хусусиятлари**

#### ***Фармакодинамикаси***

Левофлоксацин – фторхинолонлар гуруҳига мансуб бўлган синтетик антибактериал восита, офлоксацин дори воситасининг рацемик аралашмасининг S-энантиомери.

#### Таъсир механизми

Левофлоксацин фторхинолонлар гуруҳига мансуб синтетик антибактериал препарат сифатида ДНК-ДНК-гираза ва топоизомераза IV комплексига таъсир қилади.

#### Фармакокинетика/фармакодинамика нисбати

Левофлоксацин бактериал фаоллик даражаси қон зардобадаги максимал концентрациянинг ( $C_{max}$ ) ёки фармакокинетик эгри чизик (AUC) остидаги майдонининг ва минимал ингибиция қилувчи концентрациясининг (МИҚК) нисбатига боғлиқ бўлади.

#### Резистентлик механизми

Резистентликнинг асосий механизми гуг-А генларининг мутацияси натижаси ҳисобланади.

*In vitro* шароитида левофлоксацин ва бошқа фторхинолонлар орасида кесишган резистентлик мавжуд. Таъсир механизми туфайли, одатда левофлоксацин ва антибактериал воситаларнинг бошқа синфлари ўртасида кесишган резистентлик мавжуд бўлмайди.

#### Чегаравий қийматлар

Микробга қарши сезувчанликни тест қилиш бўйича Европа Қўмитаси (EUCAST) томонидан тавсия этилган сезувчан микроорганизмларни оралиқ сезувчан микроорганизмлардан (енгил резистент) ва оралиқ сезувчан микроорганизмларни резистент микроорганизмлардан ажратиш турувчи левофлоксацин учун МИҚК нинг чегаравий қийматлари, МИҚК (мг/л) тести бўйича қуйидаги жадвалида келтирилган.

**Левофлоксацин учун EUCAST МИҚК нинг клиник жиҳатдан чегаравий қийматлари**

(20.06.2006)

1 жадвал

Патоген	Сезувчан	Резистент
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>		
Турларга боғлиқ бўлмаган чегаравий қийматлар <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<sup>1.</sup> Сезувчан ва оралиқ сезувчан (ўртача резистентли) штаммлар орасидаги чегаравий қиймат МИҚК ушбу микроорганизмларнинг ёввойи штаммларини ушлаб туриши мақсадида 1 дан 2 С гача оширилган, бу ушбу кўрсаткичларни ўзгарувчанлигини намоён этади. Чегаравий қийматлар юқори дозаларда даволашга тегишлидир.

<sup>2.</sup> Чегаравий қийматдан юқори бўлган МИҚК ни катта ўлчамли штаммлар сезувчан ва оралиқ сезувчан (ўртача резистентли) штаммлар орасида жуда кам учрайди ёки улар тўғрисида хабар қилинмаган. Ҳар қандай изолятда идентификация қилиш ва микробга қарши сезувчанлик тестини такроран ўтказиш лозим бўлади ва агар натижа тасдиқланса, изолят рефернс-лабораторияга жўнатилади.

<sup>3.</sup> Чегаравий қиймат МИҚК турларига боғлиқ бўлмаган, асосан фармакокинетика/фармакодинамика маълумотларидан келиб чиқиб аниқланган. Улар МИҚК маълум турларининг тарқалишига боғлиқ эмас ва фақат чегаравий қийматнинг муайян бир тури учун аниқланмаган турлари учун қўлланилади ва сезувчанликка тест қилиш тавсия этилмайди ёки шубҳали турига (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамманфий анаэроблар) нисбатан етарли исбот мавжуд бўлмаган турлари учун қўлланилмайди.

Резистентликнинг тарқалганлиги географик жиҳатдан ва алоҳида турлар учун вақт бўйича ўзгариши мумкин, шунинг учун микроорганизмларнинг резистентлиги тўғрисида, айниқса оғир инфекцияларни даволашда локал ахборотларни олиш мақсадга мувофиқ бўларди. Зарурат туғилганида резистентликнинг маҳаллий тарқалганлиги шундай бўлсаки, инфекцияларнинг айрим турлари учун препаратнинг фойдалилигига шубҳа бўлганда, мутахассисга маслаҳат учун мурожаат қилиш керак.

Одатда сезувчан турлар

Аэроб граммузбат бактериялар

*Staphylococcus aureus* метициллинга сезувчан, *Staphylococcus saprophyticus*, С и G гуруҳларининг *Streptococci*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэроб грамманфий бактериялар

*Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.*

#### Анаэроб бактериялар

*Peptostreptococcus.*

#### Бошқалари

*Chlamydomphila pneumoniae, Chlamydomphila psittaci, Chlamidia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.*

#### Орттирилган (иккиламчи) резистентлиги муаммоли бўлиши мумкин бўлган турлар

#### Аэроб граммусбат бактериялар

*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* метициллинрезистентли, *Coagulase negative Staphylococcus haemolyticus.*

#### Аэроб грамманфий бактериялар

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

#### Анаэроб бактериялар

*Bacteroides fragilis.*

#### Табиий резистент штаммлар

Аэроб граммусбат бактериялар *Enterococcus faecium.*

\* *Staphylococcus aureus* резистентлик механизми, эҳтимол фторхинолонларга, шу жумладан левофлоксацинга нисбатан корезистентликка эга.

### **Фармакокинетикаси**

#### Сўрилиши

Перорал ва вена ичига юборгандан кейин левофлоксациннинг фармакокинетикасида дерли жиддий фарқлар йўқ.

Тенг мувозанатли ҳолатга суткада бир ёки икки маҳал 500 мг дозалаш режимида 48 соат давомида эришилади.

#### Тақсимланиши

Қон зардоби оқсиллари билан Левофлоксациннинг тахминан 30-40% боғланади. Левофлоксацин тақсимланишининг ўртача ҳажми бир марталик доза ва 500 мг ли қайта дозадан кейин тахминан 100 л ни ташкил этади, бу уни организм тўқималарида кенг тақсимланишини кўрсатади.

#### Организм суюқликлари ва тўқималарга кириб бориши

Левофлоксацин бронхлар шиллиқ пардасига, альвеоляр эпителий суюқликларига, альвеоляр макрофагларга, ўпка тўқимасига, терига (пуфакчалар суюқлиги), простата тўқимаси ва сийдикка ўтишини намоён қилган. Бироқ левофлоксацин орқа мия суюқликка қийин киради.

#### Биотрансформация

Левофлоксацин жуда паст даражада метаболизмга учрайди, дисметил-левофлоксацин ва левофлоксацин N-оксид метаболитлари бўлиб ҳисобланади. Сийдик билан чиқариладиган бу метаболитлар препаратнинг 5% дан камини ташкил этади. Левофлоксацин стереокимёвий жиҳатдан барқарор ва хирал тузилмасининг инверсиясига учрамайди.

#### Чиқарилиши

Перорал ва вена ичига қабул қилингандан кейин левофлоксацин қон плазмасидан нисбатан секин чиқарилади (ярим чиқарилиш даври 6-8 соатни ташкил этади). Одатда буйрак орқали чиқарилади (юборилган дозанинг 85% дан ортиғи). Левофлосациннинг

ўртача яққол умумий клиренси 500 мг бир дозани юборгандан кейин минутига 175±29,2 мл ташкил этган. Перорал ва вена ичига юборгандан кейин левофлоксациннинг фармакокинетикасида дерли жиддий фарқлар йўқ, бу ушбу йўлларнинг (перорал ва вена ичига) ўзаро алмашинувидан далолат беради.

#### *Чизиқлилиги*

Левофлоксацин 50 дан 1000 мг гача бўлган дозалар диапазонда чизиқли фармакокинетикага амал қилади.

#### *Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар*

Буйрак етишмовчилигининг даражаси левофлоксацин фармакокинетикасига таъсир қилади. Буйрак функцияси пасайганида буйрак орқали чиқарилиш ва клиренс камаяди, ярим чиқарилиш даври эса ошади, куйидаги жадвалда келтирилганидек:

#### **2 жадвал**

Креатинин клиренси (мл/мин)	< 20	20-49	50-80
Буйрак клиренси (мл/мин)	13	26	57
Ярим чиқарилиш даври (соатлар)	35	27	9

#### *Кекса ёшдаги пациентлар*

Ёш пациентлар ва кекса ёшдаги пациентлар орасида левофлоксацин фармакокинетикаси борасида сезиларли тафовутлар йўқ, креатинин клиренси билан боғлиқ бўлган тафовутлардан ташқари.

#### *Гендерли тафовутлар*

Аёл ва эркак пациентларга нисбатан олинган алоҳида таҳлил жинсига қараб левофлоксацин фармакокинетикаси бир оз фарқ қилишини кўрсатди. Бу гендерли тафовутлар клиник аҳамиятли эканлиги борасида далиллар мавжуд эмас.

#### **Қўлланилиши**

Левофлоксацинга сезувчан бўлган микроорганизмлар келтириб чиқарадиган куйидаги инфекцияларни касалликларни даволаш учун катталарга буюрилади:

- госпитал бўлмаган пневмония;
- тери ва юмшоқ тўқималарнинг асоратланган инфекциялари (юқорида кўрсатилган инфекциялар учун левофлоксацин фақат, одатда шу инфекцияларни бошланғич даволаниши учун тавсия этилган бошқа антибактериал воситаларни қўллаш мақсадга мувофиқ бўлмаган ёки мумкин бўлмаган ҳолатларда қўлланилади);
- ўткир пиелонефрит ва сийдик чиқариш йўлларининг асоратланган инфекциялари;
- сурункали бактериал простатит.

Антибактериал воситаларни рационал қўллашнинг расмий тавсияларини инобатга олиш зарур.

#### **Қўллаш усули ва дозалари**

Препаратни қўллашдан олдин сезувчанликка синама ўтказиш зарур. Вена ичига юбориш учун препаратни резина қопқоқ тешилганидан кейин 3 соат давомида қўлланин. Инфузияни ёруғликдан ҳимоя қилиш керак эмас. Вена ичига юбориш учун эритмани хона ёруғлигида кўпи билан 3 сутка ёруғликдан ҳимоясиз сақлаш мумкин.

Препаратни суткасига 1 ёки 2 марта секин юборилади. Дозалаш инфекция тури ва оғирлигига, шунингдек бўлиш эҳтимоли бўлган инфекция кўзғатувчисининг сезувчанлигига боғлиқ.

Креатинин клиренси минутига 50 мл дан кўпроғини ташкил этган, **буйрак функцияси нормал бўлган катта пациентларни даволаш учун**, одатда препаратнинг қуйидаги дозалари тавсия этилади:

### 3 жадвал

Кўрсатма	Доза, мг	Суткасига киритишлар миқдори	Даволашнинг давомийлиги *
Госпитал бўлмаган пневмония	500	1-2 марта	7-14 кун
Ўткир пиелонефрит	500	1 марта	7-10 кун
Сийдик чиқариш йўлларининг асоратланган инфекциялари	500	1 марта	7-14 кун
Сурункали бактериал простатит	500	1 марта	28 кун
Тери ва юмшоқ тўқималарнинг асоратланган инфекциялари	500	1-2 марта	7-14 кун

\* Пациентнинг ҳолатига кўра бир неча кундан кейин бошлангич вена ичига юборишдан худди шу дозалаш билан перорал қабул қилишга ўтиши мумкин.

Модомики, левофлоксацин асосан буйрак орқали чиқиб кетар экан, буйрак функциялари заифлашган пациентлар учун дозани камайтириш зарур.

Креатинин клиренси минутига 50 мл дан камроғини ташкил этган, **буйрак функцияси бузилишлари бўлган пациентлар** учун дозалаш

### 4 жадвал

Креатинин клиренси, мл/мин	Дозалаш режими (инфекция оғирлигига қараб)		
	250 мг/24 соат	500 мг/24 соат	500 мг/12 соат
50-20 мл/мин	биринчи доза – 250 мг, кейингиси – 125 мг/24 соат	биринчи доза – 500 мг, кейингиси – 250 мг/24 соат	биринчи доза – 500 мг, кейингиси – 250 мг/12 соат
19-10 мл/мин	биринчи доза – 250 мг, кейингиси – 125 мг/48 соат	биринчи доза – 500 мг, кейингиси – 125 мг/24 соат	биринчи доза – 500 мг, кейингиси – 125 мг/12 соат
<10 мл/мин (шунингдек гемодиализда ва САПД <sup>1</sup> )	биринчи доза – 250 мг, кейингиси – 125 мг/48 соат	биринчи доза – 500 мг, кейингиси – 125 мг/24 соат	биринчи доза – 500 мг, кейингиси – 125 мг/24 соат

<sup>1</sup> Гемодиализ ёки сурункали амбулатор перитонеал диализдан (САПД) кейин қўшимча дозалар керак бўлмайди.

**Жигар функцияси бузилишлари бўлган пациентлар учун дозалаш.**

Дозага тузатиш киритиш керак эмас, чунки левофлоксацин сезиларсиз даражада жигарда метаболизмга учрайди.

### **Кекса ёшдаги пациентлар учун дозалаш.**

Агар буйрак функцияси бузилишлари бўлмаса, кекса ёшдаги пациентларда дозага тузатиш киритишни зарурати йўқ.

Левомин вена ичига юбориш учун мўлжалланган эритма, инфузия томчилатиш йўли орқали секин юборилади. Препаратининг юбориш давомийлиги 250 мг ли доза учун камида 30 минут ёки 500 мг ли доза учун камида 60 минутни ташкил этиши керак.

Даволаш давомийлиги касалликнинг кечишига боғлиқ. Бошқа антибактериал воситаларни қўллашдаги каби Левомин препарати билан даволашни тана ҳарорати нормаллашганидан кейин ёки касаллик қўзғатувчисининг тасдиқланган микробиологик синамалардан кейин минимум 48-72 соат давомида давом этириш керак.

*Болалар.*

Препаратни болалар ва ўсмирларга (18 ёшгача) буюриш мумкин эмас, чунки бўғим тоғайнинг шикастланиш хавфи истисно эмас.

### **Ножўя таъсирлар**

Ножўя реакцияларнинг учраш тезлиги қуйидаги шартли белгилардан келиб чиқиб аниқланади: жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ), тез-тез ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), тез-тез эмас ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), кам ҳолларда ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), номаълум (мавжуд маълумотлар асосида аниқлаб бўлмайди).

*Инфекциялар ва инвазиялар:* тез-тез эмас: замбуруғли инфекциялар, шу жумладан *Candida* туридаги замбуруғлар келтириб чиқарган инфекциялар, патогенли микроорганизмларнинг резистентлиги.

*Қон ва лимфатик тизими томонидан:* тез-тез эмас: лейкопения, эозинофилия. Кам ҳолларда: тромбоцитопения, нейтропения. Учраш тезлиги номаълум: панцитопения, агранулоцитоз, гемолитик анемия.

*Иммун тизими томонидан:* кам ҳолларда Квинке шиши, юкори сезувчанлик. Учраш тезлиги номаълум: ангионевротик шок, анафилактик реакциялар (баъзида ҳаттоки препаратнинг биринчи дозасини юборгандан кейин пайдо бўлиши мумкин).

*Метаболизм ва овқатланиш томонидан:* тез-тез эмас: анорексия. Кам ҳолларда: гипогликемия, айниқса қандли диабет бўлган пациентларда. Учраш тезлиги номаълум: гипергликемия, гипогликемик кома.

*Руҳият томонидан\*:* тез-тез: уйқусизлик. Тез-тез эмас: ваҳималилик, эс-хушнинг чалкашлиги, асабийлашиш. Кам ҳолларда: руҳий реакциялар (масалан, галлюцинациялар, паранойя), депрессия, ажитация, уйқунинг бузилиши, даҳшатли тушлар. Учраш тезлиги номаълум: ўз-ўзини деструктив тутиш билан боғлиқ руҳий реакциялар, шу жумладан фикрлашнинг ёки ҳаракатларнинг суицидал йўналганлиги

*Нерв тизими томонидан\*:* тез-тез: бош айланиши, бош оғриғи. Тез-тез эмас: уйқучанлик, тремор, дисгевзия. Кам ҳолларда: периферик сенсорли ёки сенсомотор нейропатия, паросмия (ҳид билишнинг бузилиши), шу жумладан аносмия; дискинезия, экстрапирамидал бузилишлар, агевзия, ҳушдан кетиш, зарарсиз мия чаноғи ичи гипертензияси

*Кўриш органлари томонидан\*:* кам ҳолларда: кўришнинг бузилишлари масалан, кўришнинг хиралашиши. Учраш тезлиги номаълум: кўришнинг транзитор йўқотилиши, увеит.

*Эшитиш органлари ва қулоқ лабиринти томонидан\*:* тез-тез эмас: вертимо. Кам ҳолларда: қулоқларда шовқинлар. Учраш тезлиги номаълум: эшитишнинг йўқотилиши, эшитишнинг

бузилиши.

*Юрак томонидан\**: кам ҳолларда: тахикардия, юрак уришини сезиш. Учраш тезлиги номаълум: қоринчали тахикардия, юракнинг тўхтаб қолишига олиб келиши мумкин; қоринчали аритмия ва «пируэт» турли қоринчалар тахикардияси (асосан QT интервалнинг узайиши эҳтимоли бўлган пациентларда), электрокардиограммада қайд этилган QT интервалини пролонгацияси.

*Қон-томирлар тизими томонидан*: тез-тез: флебит (фақат вена ичига юбориш шакли). Кам ҳолларда: артериал гипотензия.

*Нафас олиш, кўкрак қафаси ва кўкс аъзолари томонидан*: тез-тез эмас: ҳансираш. Тез-тез: бронхоспазм, аллергик пневмонит.

*Меъда-ичак йўллари томонидан*: тез-тез: диарея, қусиш, кўнгил айниши. Тез-тез эмас: қоринда оғриқ, диспепсия, қорин дам бўлиши, қабзият. Учраш тезлиги номаълум: геморрагик диарея, кам ҳолларда энтероколитдан, шу жумладан псевдомембранозли колит; панкреатитдан дарак бериши мумкин.

*Жигар ва ўт чиқариш йўллари томонидан*: тез-тез: жигар ферментларининг фаоллигини ошиши (АЛТ/АСТ, ишқорли фосфатаза, ГГТ). Тез-тез эмас: қонда билирубинни ошиши.

Учраш тезлиги номаълум: сариклик ва жигарнинг оғир шикастланишлари, шу жумладан ўткир жигар етишмовчилигининг, айниқса асосий оғир касалликлари, гепатити бўлган пациентлар летал ҳолатлари

*Эндокрин тизими томонидан*: кам ҳолларда: антидиуретик гормони (SIADH) ноадекват секрецияси синдроми.

*Тери ва тери ости тўқималари томонидан*: тез-тез эмас: тошма, қичишиш, эшакеми, гипергидроз. Кам ҳолларда: эозинофилия ва тизимли симптомлари (DRESS-синдром) бўлган дориларга бўлган реакция; фиксацияланган медикаментозли дерматит. Учраш тезлиги номаълум: токсик эпидермал некролиз, Стивенс-Джонсон синдроми, полиморфли эритема, фотосенсибилизация, лейкоцитокластик васкулит, стоматит. Тери томонидан бузилишлар баъзида ҳаттоки препаратни биринчи дозасини юборгандан кейин пайдо бўлиши мумкин.

*Суюк-мушак ва бириктирувчи тўқима томонидан\**: тез-тез эмас: артралгия, миалгия. Кам ҳолларда: пайларнинг шикастланиши, шу жумладан тендинит (масалан, ахилл пайлари); мушак заифлиги, миастенияси бўлган пациентларда катта аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Учраш тезлиги номаълум: суюкли мушакларнинг ўткир некрози(рабдомиолиз), пайларнинг узилиши (масалан, ахилл пайини), бўғимларнинг узилиши, мушакларнинг узилиши, артрит.

*Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан*: тез-тез эмас: қон зардобиди креатини кўрсаткичларини ошиши. Кам ҳолларда: ўткир буйрак етишмовчилиги (масалан, интерстициал нефрит оқибатида)

*Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги реакциялар\**: тез-тез: инфузия жойидаги реакциялар (оғриқ, қизариш). Тез-тез эмас: астения. Кам ҳолларда: иситма. Учраш тезлиги номаълум: оғриқлар (шу жумладан бел, кўкрак ва кўл-оёқлардаги оғриқлар).

Фторхололонларни қабул қилиш билан ассоцияланувчи бошқа нохуш ноҳўя самаралар: экстрапирамидли симптомлар ва бошқа ҳаракат координацияси бузилишлари, аллергик васкулит, порфирияси бўлган пациентларда порфирия хуружлари.

*\*Жуда кам ҳолларда хинолонлар ва фторхинолонлар қабул қилаётган пациентларда, ёшидан ва хавф омиллари мавжудлигидан қатъий назар организмнинг турли тизимига (баъзида бир қанча) ва сезги аъзоларига (жумладан, тендинит, пайларнинг узилиши,*

артралгия, қўл-оёқлардаги оғриқлар, юришининг қийинлашиши, нейропатия билан боғлиқ парестезиялар, депрессия, чарчаиш, хотирани бузилишлари, уйқунинг бузилишлари, эшитиш, кўриш, таъмини ва ҳид билишининг бузилишлари каби реакциялар) таъсир қилувчи узоқ муддатли (бир неча ой ёки йиллар давомида), инвалидликка олиб келувчи ва потенциал қайтмайдиған жиддий ножўя реакциялар ҳақида хабарлар бўлған.

### **Қўллаш мумкин бўлмаған ҳолатлар**

- левофлоксацин ёки бошқа хинолонларга юқори сезувчанлик;
- тутқанок;
- хинолонларни аввалги қабулидан кейин, пайлар томонидан ножўя реакцияларга шикоятлар;
- ёш болалар (18 ёшгача);
- ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас.

### **Дорилари билан ўзаро таъсири**

Бошқа дори воситаларининг левомин препаратига таъсири.

*Теофиллин, фенбуфен ёки шунга ўхшаш ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари*  
Левофлоксациннинг теофиллин билан фармакокинетик ўзаро таъсири аниқланмаған. Бироқ хинолонлар теофиллин, ностероид яллиғланишга қарши препаратлар ва тиришишлар бўсағасини пасайтирадиған бошқа воситалар билан бир вақтда қўлланганда тиришишлар бўсағаси сезиларли даражада пасайиши мумкин. Левофлоксацинни фенбуфен иштирокидаги концентрацияси, фақат левофлоксацинни қабул қилгандагига нисбатан тахминан 13% га юқори бўлған.

*Пробенецид ва циметидин*

Пробенецид ва циметидин статистик жиҳатдан левофлоксациннинг чиқарилишига таъсир қилади. Левофлоксацинни буйрак клиренси циметидин иштирокида 24% га ва пробенецид иштирокида – 34% га камайди, шунинг учун, иккала препарат левофлоксациннинг каналли секрециясини блоклашга қодир. Левофлоксацинни пробенецид ва циметидин каби каналчали секрециясига таъсир қилувчи дори воситалари билан бир вақтда, айниқса буйрак етишмовчилиги бўлған пациентларга эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

*Бошқа ахборотлар*

Фармакологиянинг клиник тадқиқотлари шуни кўрсатдики, левофлоксацин куйидаги дори воситалари билан биргаликда қабул қилганда левофлоксацин фармакокинетикасига ҳеч қандай клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмаған: карбонат кальций, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Левомин препаратини бошқа дори воситаларига таъсири.

*Циклоспорин*

Циклоспориннинг ярим чиқарилиш даври левофлоксацин билан бир вақтда қўлланганда 33% га ошади.

*К витамини антагонистлари*

К витаминининг антагонистлари (масалан, варфарин билан) билан вақтда қўлланганда, коагуляцион тестларнинг кўтарилиши (ПЧ/халқаро нормаллашған нисбат) ва/ёки аниқ ифодаланиши мумкин бўлған қон кетишлар ҳақида хабарлар бўлған. Шуни ҳисобга олиб,



параллел равишда К витамини антагонистларини қабул қилаётган пациентларга коагуляция кўрсаткичларини назорат қилиш зарур бўлади.

#### *QT интервалини узайтирувчи дори воситалари*

Левифлоксацин, бошқа фторхинолонлар каби, ўзининг QT интервалини узайтириш қобилияти билан танилган дори воситаларини (масалан IA ва III синфидаги аритмияга қарши воситалар, трициклик антидепрессантлар, макролидлар, нейролептиклар) қабул қиладиган пациентларга эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

#### *Бошқа муҳим ахборот*

Левифлоксациннинг CYP1A2 ферментининг субстрат бўлган теофилин фармакокинетикасига таъсири қилмайди, шунинг учун левифлоксацинни CYP1A2 ингибитори эмас деб ҳисоблаш мумкин.

#### **Номутаносиблик**

Левоминни гепарин ёки ишқорли эритмалар билан (масалан, натрий гидрокарбонати билан), «қўллаш усули ва дозалари» бўлимида кўрсатилган дори воситалардан ташқари бошқа дори воситалари билан аралаштириш мумкин эмас.

Инфузия учун бошқа эритмалар билан аралаштириш

Леворин қуйидаги инфузия учун эритмалар билан мутаносиб:

- 0,9% ли натрий хлорид эритмаси;
- 5% ли глюкоза эритмаси;
- 2,5% ли Рингер эритмасида глюкоза;
- парентерал озиқланиш учун кўп компонентли эритмалар (аминокислоталар, карбон сувлар, электролитлар).

#### **Махсус кўрсатмалар**

Препаратни илгари хинолонлар ва фторхинолонлар қўллаганда жиддий ножўя реакциялари бўлган пациентларга буюришдан сақланиш керак. Бундай беморларни левифлоксацин билан даволашни фақат муқобил вариант бўлмаганда ва фойда/хавф нисбати синчков баҳолангандан кейин бошлаш керак.

#### *Резистентлик хавфи*

Метициллинрезистентли *S. aureus* (MRSA) учун, жуда катта эҳтимоллик билан фторхинолон, шу жумладан левифлоксацинга нисбатан корезистентликка эга. Шунинг учун левифлоксацинни маълум бўлган ёки гумон қилинаётган MRSA-инфекцияларни даволаш учун, агар лаборатория тадқиқотларининг натижалари левифлоксацинга нисбатан сезувчанликни тасдиқлаган ҳолатлардан ташқари қўллаш тавсия этилмайди.

*Escherichia coli* нинг (сийдик чиқариш йўллари инфекцияларининг энг кенг тарқалган кўзгатувчилари бўлган) фторхинолонларга нисбатан резистентлиги турли мамлакатларда ўзгариб туради. Препаратни буюриш вақтида *Escherichia coli* нинг фторхинолонларга нисбатан резистентлигини маҳаллий тарқалганлигини ҳисобга олишлари керак.

#### *Узор муддатли, инвалидликка олиб келувчи ва потенциал қайтмайдиган жиддий ножўя реакциялар*

Жуда кам ҳолларда хинолонлар ва фторхинолонлар қабул қилаётган пациентларда, ёшидан ва хавф омиллари мавжудлигидан қатъий назар организмнинг турли тизимига (баъзида бир қанча) ва сезги аъзолари (жумладан, тендинит, пайларнинг узилиши, артралгия, қўл-оёқлардаги оғриқлар, юришнинг қийинлашиши, нейропатия билан боғлиқ парестезиялар, депрессия, чарчаш, хотирани бузилишлари, уйқунинг бузилишлари, эшитиш, кўриш, таъмини ва ҳид билишнинг бузилишлари каби реакциялар) га таъсир

қилувчи узоқ муддатли (бир неча ой ёки йиллар давомида), *инвалидликка олиб келувчи ва потенциал қайтмайдиган* жиддий ножўя реакциялар ҳақида хабарлар бўлган. Ҳар қандай жиддий ножўя реакцияларнинг биринчи белги ва симптомлари пайдо бўлгандан кейин дарҳол препаратни қабул қилишни тўхтатиш ва шифокорга маслаҳат учун мурожаат қилиш керак.

#### *Юборишнинг давомийлиги*

Инфузиянинг тавсия этилган юбориш давомийлиги инфузия учун левофлоксацинни 250 мг эритмаси учун 30 минутни ёки инфузия учун левофлоксацинни 500 мг эритмаси учун 60 минутни ташкил этади.

Маълумки, офлоксацин инфузияси вақтида тахикардия ривожланиши ва артериал босимнинг вақтинча пасайиши кузатилиши мумкин. Кам ҳолларда артериал босимнинг кескин тушиб кетиши оқибатида, юрак қон-томир етишмовчилиги ривожланиши мумкин. Агар левофлоксацин инфузияси (офлоксациннинг L-изомери) вақтида артериал босимни сезиларли пасайиши кузатилса, препаратни юборишни дарҳол тўхтатиш керак.

Натрий истеъмолини назорати билан парҳез тутувчи пациентлар препарат натрий сақлашини инобатга олишлари керак

#### *Тендинит ва пайларнинг узилиши*

Тендинит ва пайларнинг узилиши (ахил пайлари билан чегараланмаган), баъзида икки томонлама узилишга хинолонлар ва фторхинолонлар билан даволаш бошлангандан кейин 48 соат давомида ва ҳаттоки левофлоксацинни суткалик доза 1000 мг қабул қилган пациентларда даволанишларни тўхтатгандан кейин бир неча ой давомида ҳам юзага келиши мумкинлиги ҳақида хабарлар бўлган. Тендинит ва пай узилишининг ривожланиши хавфи кекса ёшли пациентларда, буйрак функцияси бузилишлари бўлган пациентлар, кўчириб ўтказилган аъзолари бўлган пациентлар ва кортикостероидлар билан бир вақтда даволанаётган пациентларда ошади.

Тендинитнинг биринчи белгиларида (масалан, оғриқли шиш, яллиғланиш) препарат билан даволашни тўхтатиш ва муқобил даволашни кўриб чиқиш керак. Шикастланган қўлоёқларни тегишли равишда даволаш керак (масалан, иммобилизация). Тендинопатия беоғилари ривожланган ҳолатларда кортикостероидларни қўллаш мумкин эмас.

#### *Clostridium difficile келтириб чиқарадиган касалликлар*

Левофлоксацин билан даволаниш вақтида ёки даволанишдан кейин юзага келган диарея, айниқса оғир шакллари, персистирланувчи ва/ёки геморрагик тури, *Clostridium difficile* келтириб чиқарадиган касалликнинг симптомлари бўлиши мумкин, энг оғир шакли бўлиб псевдомембранозли колит ҳисобланади. Агар псевдомембранозли колитга шубҳа пайдо бўлса, левофлоксацин юборишни дарҳол тўхтатиш, кечиктирмасдан тутиб турувчи воситани буюриш ва тегишли даволашни қўллаш керак (масалан, ванкомицинни перорал қабул қилиш). Бундай клиник вазиятда ичак моторикасини сусайтирадиган воситаларни қўллаш мумкин эмас.

#### *Тиришишларга мойиллиги бўлган пациентлар*

Леворин инфузия учун эритмаси анамнезда тутқаноғи бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас. Ушбу препаратни бошқа хинолонлар билан бўлгани каби, марказий нерв тизими шикастланишлари бўлган пациентларга, фенбуфен ва унга ўхшаш ностероид яллиғланишга қарши воситалар билан бир вақтда даволашда ёки теофилин каби тиришишларга тайёргарликни оширувчи (тиришишлар бўсағасини пасайтиради) препаратларни қабул қиладиган пациентлар каби тиришишларга мойиллиги бўлган

пациентларга ўта эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Тиришишлари пайдо бўлган ҳолатларда левофлоксацин билан даволашни тўхтатиш керак.

#### *Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа танқислиги бўлган пациентлар*

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназининг латент ёки фаоллигининг аниқ дефектлари бўлган пациентлар хинолонлар гуруҳи антибактериал воситалар билан даволашда гемолитик реакцияларга мойиллик бўлиши мумкин, шунинг учун левофлоксацинни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

#### *Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар*

Левофлоксацин асосан буйраклар орқали чиқарилиши сабабли, буйрак функцияси кучсизланган (буйрак етишмовчилиги) беморлар учун дозага тузатиш киритиш зарур.

#### *Юқори сезувчанлик реакциялари*

Бошланғич дозани қабул қилгандан кейин левофлоксацин юқори сезувчанликнинг жиддий реакцияларини (масалан, ангионевротик шишдан анафилактик шок даражасигача) чақириши мумкин. Бундай ҳолларда пациентлар даволанишни дарҳол тўхтатишлари ва шифокорга мурожаат қилишлари керак.

#### *Оғир тери ножўя реакциялар*

Левофлоксацинни қўллаганда оғир тери ножўя реакциялари, жумладан токсик эпидермал некролиз (Лайелла синдроми), Стивенс-Джонсон синдроми ва эозинофилия ва ҳаёт учун хавфли бўлган ёки ҳатто ўлим билан яқунланадиган тизимли симптомлари (DRESS) бўлган медикаментоз реакциялари ҳақида хабарлар бўлган. Препаратни буюриш ҳолатларида пациентлар оғир тери ножўя реакцияларининг симптомлари ва белгилари ҳақида огоҳлантирилган ва синчков кузатув остида бўлишлари керак. Ушбу реакцияларни кўрсатувчи белги ва симптомлар пайдо бўлганда левофлоксацин қабул қилишни тўхтатиш ва муқобил даволашни имконини кўриб чиқиш керак. Агар пациентда левофлоксацин қабул қилиш вақтида токсик эпидермал некролиз, Стивенс-Джонсон синдроми ёки DRESS-синдроми каби оғир тери ножўя реакциялари юзага келса, бундай пациентларда левофлоксацин билан даволашни ҳеч қачон, асло қайта бошлаш керак эмас.

#### *Дисгликемия*

Бошқа хинолонлар қўллаган ҳолатлар каби қонда глюкоза даражасининг ўзгариб туриши, шу жумладан гипогликемия ва гипергликемия ҳолатлари ҳақида ҳам хабарлар бўлган, айниқса гипогликемик дори воситалар (масалан глибенкламид) ёки инсулин билан ёндош даволашлар қабул қилаётган қандли диабет бўлган пациентларда. Глипогликемик кома ҳолатлари ҳақида ҳам хабарлар бўлган. Қандли диабет бўлган пациентларда қондаги глюкоза даражасини синчковлик билан кузатиш тавсия этилади.

#### *Фотосенсибилизация профилактикаси*

Левофлоксацинни қўллаганда ёруғликка сезувчанлик ҳолатлари ҳақида хабарлар бўлган. Фотосенсибилизацияни олдини олиш мақсадида, пациентларга даволаниш вақтида ёки левофлоксацин қабул қилиш тугаганидан кейин 48 соат давомида кучли қуёш нурлари ёки сунъий УФ нурланиш (жумладан, сунъий ультрабинафша нурланиши лампалари, соляриялар) манбалари таъсиридан сақланиш тавсия этилади.

#### *К витамини антагонистларини қабул қиладиган пациентлар*

Левофлоксацинни К витамини антагонистлари (масалан, варфарин билан) билан биргаликда қабул қилган пациентларда коагуляцион тестлар кўрсаткичларининг (ПЧ/халқаро нормаллашган нисбат) ошиши ва/ёки қон кетишлар эҳтимоли сабабли, агар бу дори воситалари бир вақтда қабул қилинса коагуляцион тестларни назорат қилиш керак.

### *Рухий реакциялар*

Хинолон, шу жумладан левофлоксацин қабул қилган пациентларда рухий реакциялар ҳақида хабарлар бўлган. Жуда кам ҳолларда улар суицидал фикрлар ва ўзини деструктив тутишгача, баъзида фақат левофлоксацинни бир дозасини қабул қилгандан кейин ҳам ривожланиши мумкин. Агар пациентда ушбу реакциялар юзага келса, левофлоксацин қабул қилишни тўхтатиш ва зарур чораларини кўриш керак. Рухий бузилишлари бўлган ёки анамнезда рухий касалликлари бўлган пациентларга левофлоксацинни эҳтиёткорлик билан қўллаш тавсия этилади.

### *QT интервалининг узайиши*

QT интервалини узайиш хавфининг қуйидаги маълум омиллари бўлган пациентларга фторхинолонларни, шу жумладан левофлоксацинни эҳтиёткорлик билан қўллашлари керак:

- QT интервали узайишининг туғма синдроми;
  - ўзининг QT интервалини узайитириш қобилияти билан маълум бўлган дори воситалари (масалан, аритмияга қарши воситаларининг IA ва III синфи, трициклик антидепрессантлар, макролидлар, нейролептиклар) билан ёндош қўллаганда;
  - мувофиқлаштирилмаган электролит дисбаланси (масалан, гипокалиемия, гипомагниемия);
  - юрак касалликлари (масалан, юрак етишмовчилиги, миокард инфаркти, брадикардия).
- QT интервалини узайтирувчи препаратларга нисбатан юқори сезувчанлиги бўлган аёллар ва кекса ёшдали пациентлар. Шунинг учун ушбу гуруҳ пациентларига фторхинолонларни, жумладан левофлоксацин эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

### *Периферик нейропатия*

Фторхинолонларни ва хинолонларни қабул қилган пациентларда парестезия, гипестезия, дизестезия ёки ҳолсизликка олиб келган сенсорли ёки сенсомоторли полнейропатия ҳолатлари қайд этилган. Оғрик, ачишиш, санчиш, тилдан қолиш ёки ҳолсизлик каби нейропатияни симптомлари пайдо бўлган ҳолатларда, препарат қабул қилаётган пациентлар потенциал қайтмас ҳолатнинг олдини олиш учун ўзининг шифокорига хабар бериши керак.

### *Гепатобилиар бузилишлар*

Левофлоксацин қабул қилганда некротик гепатит ҳолатлари, ҳаттоки инсон ҳаётига таҳдид соладиган жигар етишмовчилигигача бўлган ҳолатлар, асосан асосий оғир касалликлари, масалан сепсис бўлган пациентларда учраши ҳақида хабарлар бўлган («Ножўя таъсирлар» бўлимига қаранг). Агар ушбу кўринишлар ва анорексия, сариклик, сийдик рангининг тўқлашиши, қорин соҳасида қичишиш ва оғрик каби жигар касаллигининг симптомлари юзага келса, пациентларга даволанишни тўхтатиш ва шифокорга мурожаат қилиш тавсия этилади.

### *Гравис миастениясининг зўрайиши*

Фторхинолонлар, шу жумладан левофлоксацин, гравис миастенияси бўлган пациентларда нерв-мушак блокада самарасига эга ва мушак заифлигининг кучайишига олиб келади. Постмаркетинг даврида жиддий ножўя реакциялар, шу жумладан летал ҳолатлар ва гравис миастенияси бўлган пациентларда фторхинолонларни қўллаш фонида нафас олишни бир маромда тутиб туриш бўйича чора-тадбирларни талаб этувчи ҳолатлар ҳақида маълум. Анамнезда гравис миастенияси бўлган пациентларга левофлоксацинни қўллаш тавсия этилмайди.

### *Кўришининг бузилиши*

Агар левофлоксацин қабул қилганда кўришнинг қандайдир бузилишлари ва кўриш аъзолари томонидан ножўя реакциялар юзага келса, дарҳол шифокорга мурожаат қилиш керак.

#### *Суперинфекция*

Левофлоксацинни қўллаш, айниқса узок вақт давомида қўллаш препаратга сезувчан бўлмаган (резистент) микроорганизмларнинг ҳаддан ташқари кўпайиб кетишига олиб келиши мумкин. Агар даволаш вақтида суперинфекция юзага келса, тегишли чоралар кўриш керак.

#### *Лаборатор текшириш натижаларига таъсири*

Левофлоксацин қабул қилган пациентларда сийдикда опиятларни аниқлаш ёлғон-ижобий натижа бериши мумкин. Янада махсус усуллар ёрдамида опиятга нисбатан ижобий натижаларни тасдиқлаш зарурияти юзага келиши мумкин.

Левофлоксацин *Mycobacterium tuberculosis* ўсишини пасайтириши мумкин, шунинг учун туберкулезнинг бактериологик диагностикасида ёлғон-салбий натижа бериши мумкин.

#### *Аневризма ёки аортанинг қатламларга ажралиши*

Эпидемиологик тадқиқотлар фторхинолонлар қўллагандан кейин, айниқса кекса ёшли пациентларда аневризма ривожланишининг юқори хавфи ва аортанинг қатламларга ажралиши ҳолатлари ҳақида гувоҳлик беради. Шундай қилиб, анамнезда оилавий аневризма касаллиги бўлган пациентларда ёки аорта аневризма ва/ёки аортанинг қатламларга ажралиши ташҳиси бўлган пациентларга, ёки аневризманинг ривожланиши ва аортанинг қатламларга ажралишига олиб келувчи шароитлар ёки хавф омиллари мавжуд бўлганида (масалан, Марфан синдром, Элерса-Данло томирли синдроми, Такаясу артериити, гигантохужайрали артериит, Бехчет касаллиги, гипертензия, маълум атеросклероз), фторхинолонларни фақатгина фойда-хавф нисбатини синчковлик билан баҳолашдан кейин ва даволашнинг бошқа вариантларини кўриб чиқишдан кейин қўллаш керак.

Қоринда, белда ёки кўкракда тўсатдан оғриқлар юзага келган ҳолларда, пациентларга дарҳол шошилиш ёрдам шифокорга мурожаат қилишларини маслаҳат бериш керак.

#### *Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши*

Тадқиқотларнинг йўқлиги туфайли ва ўсиб келаётган организмда бўғим тоғайининг хинолонлар томонидан шикастланиши хавфи эҳтимолини назарда тутиб левофлоксацинни ҳомиладорларга ва эмизикли аёлларга буюриш мумкин эмас. Агар Левомин препарати билан даволаш вақтида ҳомиладорлик аниқланса, бу ҳақида шифокорга хабар бериш керак.

#### *Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсир*

Транспорт воситасини бошқараётган, машина ва механизмлар билан ишлаётган пациентлар нерв тизими томонидан нохуш реакциялар (бош айланиши, донг қотиб қолиш, уйқучанлик, онгни чалкашиши, эшитиш ва кўришни бузилиши, ҳаракат бузилишлари, шу жумладан юриш вақтида) эҳтимолини инобатга олишлари керак.

#### **Дозани ошириб юборилиши**

Левофлоксацинни дозасини ошириб юборилишининг башорат қилинган муҳим симптомлари марказий нерв тизимига тегишли (эҳ-хушнинг бузилиши/чалкашиши, бош айланиши, тиришишли хуружлар). Терапевтик дозалардан юқори дозаларни қўллагандаги тадқиқотлар натижаларига кўра QT интервалининг узайиши кузатилган. Доза ошириб юборилган ҳолатларда, пациентни синчковлик билан текшириш, шу жумладан ЭКГ

Ўтказиш зарур.

*Даволаш* – симптоматик. Гемодиализ, шу жумладан перитонеал диализ ёки САПД, левофлоксацинни организмдан чиқарилиши учун самарали ҳисобланмайди. Махсус антидотлар мавжуд эмас.

### **Чиқарилиши**

100 мл дан бутилкаларда, 1 бутилкадан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга пачкада.

### **Сақлаш шароити**

Ёруғликдан ҳимояланган, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

### **Яроқлилиқ муддати**

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

### **Ишлаб чиқарувчи**

«Инфузия» Хусусий акционерлик жамияти

Украина, 23219, Винницкая вил., Винницкий тумани, Винницкие Хутора қ, Немировское шоссе кўч., 84А уй.

### **Ариза берувчи**

«Инфузия» Хусусий акционерлик жамияти

Украина, 04073, Киев ш., Московский проспект, 21-А уй.

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили**

«GENESIS PHARMA» МЧЖ.

Тошкент ш., Чилонзор тум., квартал Ц, Чупон-ота кўч., 16.

**«ОДОБРЕНО»**  
**ГУП «Государственный центр экспертизы и  
стандартизации лекарственных средств, изделий  
медицинского назначения и медицинской техники»  
Агентства по развитию фармацевтической отрасли  
при Министерстве здравоохранения Республики  
Узбекистан**  
**«30» 10 2020 г. № 23**

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕВОМИН**

**Торговое название препарата:** Левомин

**Действующее вещество (МНН):** левофлоксацин

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав:**

100 мл раствора содержит:

*активное вещество:* левофлоксацин гемигидрат в пересчете на безводный 100% левофлоксацин 500 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, динатрия эдетат, кислота хлористоводородная разведенная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Описание:** прозрачная жидкость от желтого до зеленовато-желтого цвета.

Теоретическая осмолярность — 300 мосмоль/л.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальное синтетическое средство (группа фторхинолонов).

**Код АТХ:** J01MA12

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Левифлоксацин — синтетическое антибактериальное средство из группы фторхинолонов, S-энантиомер рацемической смеси лекарственного средства офлоксацина.

Механизм действия

Как антибактериальный препарат из группы фторхинолонов левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразу IV.

Соотношение фармакокинетики/фармакодинамика

Степень бактериальной активности левофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей (подавляющей) концентрации (МИК (МПК)).

Механизм резистентности

Основной механизм резистентности является последствием мутации в генах *gyr-A*. *In vitro* существует перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами.

Благодаря механизму действия обычно не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных средств.

Граничные значения

Рекомендованные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) граничные значения МИК для левофлоксацина, которые отделяют чувствительные микроорганизмы от организмов промежуточно чувствительных (умеренно резистентных) и промежуточно чувствительных от резистентных организмов, представлены в нижеследующей таблице тестирования МИК (мг/л).

**Клинические граничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (20.06.2006):**

Таблица 1

Патоген	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Граничные значения, не связанные с видами <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<sup>1</sup> Граничные значения МИК между чувствительными и промежуточно чувствительными (умеренно резистентными) штаммами было увеличено с 1 до 2 с целью сдерживания роста диких штаммов этого микроорганизма, что демонстрирует вариабельность данного параметра. Граничные значения касаются терапии высоких доз.

<sup>2</sup> Штаммы с величинами МИК выше граничного значения между чувствительными и промежуточно-чувствительными (умеренно резистентными) штаммами являются очень редкими или о них ничего не сообщалось. Тесты на идентификацию и противомикробную чувствительность на любом таком изоляте следует повторить и, если результат будет подтвержден, прислать изолят в референс-лабораторию.

<sup>3</sup> Граничные значения МИК, не связанные с видами, были определены, преимущественно исходя из данных фармакокинетики/фармакодинамики. Они не зависят от распределения МИК определенных видов и используются только для видов, которым не были определены конкретные для вида граничные значения, и не используются для видов, где тестирование на чувствительность не рекомендуется или для которых не существует достаточных доказательств относительно сомнительных видов (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамотрицательные анаэробы)

Распространение резистентности может варьировать географически и по времени для отдельных видов, поэтому желательно получить локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за советом к специалисту, когда местное распространение резистентности является таким, что польза от препарата, по крайней мере при некоторых типах инфекций, является сомнительной.

#### Обычно чувствительные виды

Аэробные грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* метициллинчувствительный, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, группа C i G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные бактерии: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаэробные бактерии: *Peptostreptococcus*.

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

Виды, для которых приобретенная (вторичная) резистентность может быть проблематичной

Аэробные грамположительные бактерии: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентный, *Coagulase negative Staphylococcus spp.*

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

Анаэробные бактерии: *Bacteroides fragilis*,

#### Существенно резистентные штаммы

Аэробные грамположительные бактерии: *Enterococcus faecium*

\* Механизм резистентности *Staphylococcus aureus*, вероятно, имеет корезистентность к фторхинолонам, включая левофлоксацин.



## **Фармакокинетика**

### **Абсорбция**

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального введения.

Равновесное состояние достигается на протяжении 48 часов при режиме дозирования 500 мг один или два раза в сутки.

### **Распределение**

Примерно 30-40% левофлоксацина связывается с протеином сыворотки крови. Средний объем распределения левофлоксацина составляет около 100 л после однократного и повторного введения дозы 500 мг, что указывает на его широкое распространение в тканях организма.

### **Проникновение в ткани и жидкости организма**

Левофлоксацин обладает способностью проникать в слизистую оболочку бронхов, жидкость альвеолярного эпителия, альвеолярные макрофаги, ткани легких, кожи (содержания пузырей), ткани предстательной железы и в мочу. Однако в спинномозговую жидкость левофлоксацин проникает плохо.

### **Биотрансформация**

Левофлоксацин метаболизируется в очень незначительной степени, метаболитами являются дисметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Эти метаболиты составляют менее 5% количества препарата, который выводится с мочой. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подлежит инверсии хиральной структуры.

### **Выведение**

После перорального и внутривенного введения левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно (период полувыведения составляет 6-8 часов). Выведение происходит обычно почками (более 85% введенной дозы). Средний выраженный общий клиренс левофлоксацина после введения одной дозы 500 мг составлял  $175 \pm 29,2$  мл/мин.

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального введения, что свидетельствует о взаимозаменяемости этих путей (перорального и внутривенного).

### **Линейность**

Левофлоксацин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

### **Пациенты с почечной недостаточностью**

На фармакокинетику левофлоксацина влияет почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается почечное выведение и клиренс, а периоды полувыведения увеличиваются, как видно из нижеследующей таблицы:

Таблица 2

Клиренс креатинина (мл/мин)	< 20	20-49	50-80
Почечный клиренс (мл/мин)	13	26	57
Период полувыведения (часов)	35	27	9

### **Пациенты пожилого возраста**

Нет значительных различий в фармакокинетики левофлоксацина у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, кроме различий, связанных с клиренсом креатинина.

### **Гендерные различия**

Отдельный анализ относительно пациентов женского и мужского пола продемонстрировал незначительные различия в фармакокинетики левофлоксацина в зависимости от пола. Не существует доказательств того, что гендерные различия являются клинически значимыми.

## **Показания к применению**

Назначать взрослым для лечения инфекций, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- негоспитальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;

(для вышеуказанных инфекций левофлоксацин следует применять только тогда, когда использование других антибактериальных препаратов, которые обычно рекомендованы для начального лечения этих инфекций, является нецелесообразным или невозможным);

– острый пиелонефрит, осложненные инфекции мочевыводящих путей,

– хронический бактериальный простатит.

Необходимо учитывать официальные рекомендации рационального использования антибактериальных средств.

### Способ применения и дозы

Перед применением препарата необходимо провести пробу на чувствительность. Препарат для внутривенного введения применять на протяжении 3 часов после перфорации резиновой пробки. Защита от света при инфузии не нужна. При комнатном освещении раствор для внутривенного введения можно хранить не дольше 3 суток без защиты от света.

Препарат вводить медленно 1 или 2 раза в сутки. Дозировка зависит от типа и тяжести инфекции, а также чувствительности к препарату возможного возбудителя.

Для лечения взрослых с нормальной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет больше 50 мл/мин, обычно рекомендуют следующие дозы препарата:

Таблица 3

Показания	Доза, мг	Количество приемов в сутки	Длительность лечения*
Негоспитальная пневмония	500	1-2 раза	7-14 дней
Острый пиелонефрит	500	1 раз	7-10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500	1 раз	7-14 дней
Хронический бактериальный простатит	500	1 раз	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500	1-2 раза	7-14 дней

\*В соответствии с состоянием пациента через несколько дней возможен переход от начального внутривенного введения к пероральному приему с тем же дозированием.

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, для больных с ослабленной функцией почек дозу нужно уменьшить.

Дозирование для взрослых пациентов с нарушением функции почек, у которых клиренс креатинина составляет меньше 50 мл/мин:

Таблица 4

Клиренс креатинина	Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции)		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
50-20 мл/мин	первая доза – 250 мг следующие – 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг следующие – 250 мг/24 ч	первая доза – 500 мг следующие – 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза – 250 мг следующие – 125 мг/48 ч	первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (а также при гемодиализе и ХАПД <sup>1</sup> )	первая доза – 250 мг следующие – 125 мг/48 ч	первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/24 ч

<sup>1</sup> После гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

### Дозирование для пациентов с нарушением функции печени

Коррекция дозы не нужна, поскольку левофлоксацин в незначительной степени метаболизируется в печени.

### Дозирование для пациентов пожилого возраста

Если почечная функция не нарушена, нет необходимости в коррекции дозы.

Раствор для внутривенного введения Левомин вводится внутривенно медленно путем капельной инфузии. Продолжительность введения должна быть не менее 30 минут для дозы 250 мг или не менее 60 минут для дозы 500 мг.

Продолжительность лечения зависит от протекания болезни. Как и при применении других антибактериальных средств, рекомендуется продолжать лечение препаратом Левомин как минимум на протяжении 48-72 часов после нормализации температуры тела или подтвержденного микробиологическими тестами уничтожения возбудителей.

## Дети

Детям и подросткам (до 18 лет) нельзя назначать левофлоксацин, поскольку не исключено поражение суставного хряща.

### Побочные действия

Частота побочных реакций определяется, исходя из следующего условного обозначения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии.* Нечасто: грибковые инфекции, включая инфекцию, вызванную грибками рода *Candida*, резистентность патогенных микроорганизмов.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.* Нечасто: лейкопения, эозинофилия. Редко: тромбоцитопения, нейтропения. Частота неизвестна: панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы.* Редко: отек Квинке, гиперчувствительность. Частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактоидные реакции (могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата).

*Со стороны метаболизма и питания.* Нечасто: анорексия. Редко: гипогликемия, особенно у больных сахарным диабетом. Частота неизвестна: гипергликемия, гипогликемическая кома.

*Со стороны психики\*.* Часто: бессонница. Нечасто: тревожность, спутанность сознания, нервозность. Редко: психотические расстройства (например, с галлюцинациями, паранойей), депрессия, агитация, нарушения сна, кошмары. Частота неизвестна: психотические реакции с самодеструктивным поведением, включая суицидальные мысли и попытки самоубийства.

*Со стороны нервной системы\*.* Часто: головная боль, головокружение. Нечасто: сонливость, тремор, дисгевзия. Редко: судороги, парестезии. Частота неизвестна: сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия; паросмия, включая аносмию; дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

*Со стороны органов зрения\*.* Редко: зрительные нарушения, например, затуманивание зрения. Частота неизвестна: транзиторная потеря зрения, увеит.

*Со стороны органа слуха и лабиринта\*.* Нечасто: вертиго. Редко: шум в ушах. Частота неизвестна: потеря слуха, нарушения слуха.

*Со стороны сердца.* Редко: тахикардия, сердцебиение. Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, которая может привести к остановке сердца, желудочковая аритмия и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (преимущественно у пациентов с вероятностью удлинения интервала QT), пролонгация интервала QT, зафиксированная на электрокардиограмме.

*Со стороны сосудистой системы.* Часто: флебит (только для внутривенных форм введения). Редко: артериальная гипотензия.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.* Нечасто: одышка. Частота неизвестна: бронхоспазм, аллергический пневмонит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Часто: диарея, рвота, тошнота. Нечасто: боли в животе, диспепсия, вздутие живота, запор. Частота неизвестна: геморрагическая диарея, редко может свидетельствовать об энтероколите, включая псевдомембранозный колит, панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих протоков.* Часто: повышение активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ). Нечасто: повышение билирубина крови. Частота неизвестна: желтуха и тяжелые поражения печени, включая летальные случаи острой печеночной недостаточности, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, гепатит.

*Со стороны эндокринной системы.* Редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

*Со стороны кожи и подкожных тканей.* Нечасто: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз. Редко: медикаментозная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром); фиксированный медикаментозный дерматит. Частота неизвестна:

токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фотосенсибилизация, лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Нарушения со стороны кожи могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани\**. Нечасто: артралгия, миалгия. Редко: поражения сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может иметь особое значение для пациентов с миастенией.

Частота неизвестна: острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы*. Нечасто: повышенные показатели креатинина в сыворотке крови. Редко: острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита).

*Общие нарушения и реакции в месте введения\**. Часто: реакция в месте инфузии (боль, покраснение). Нечасто: астения. Редко: лихорадка. Частота неизвестна: боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

Другие нежелательные побочные эффекты, которые ассоциируются с приемом фторхинолонов: экстрапирамидные симптомы и другие нарушения координации движений, аллергический васкулит, приступы порфирии у пациентов с порфирией.

*\*В очень редких случаях у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и имеющихся факторов риска, сообщалось о длительных (в течение нескольких месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакциях, влияющих на различные (иногда на несколько сразу) системы органов и органы чувств (в том числе реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение ходьбы, парестезии, связанные с нейропатией, депрессия, усталость, нарушения памяти, нарушения сна, нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния).*

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам;
- эпилепсия;
- побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов;
- детский возраст (до 18 лет);
- период беременности или кормления грудью.

## **Лекарственные взаимодействия**

### Влияние других лекарственных средств на препарат Левомин

*Теофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства*

Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином. Зато возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими агентами, которые уменьшают судорожный порог. Концентрация левофлоксацина в присутствии фенбуфена была приблизительно на 13% выше, чем при приеме только левофлоксацина.

### *Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин статистически достоверно влияют на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижается в присутствии циметидина на 24% и пробенецида на 34%, так как оба препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Следует с осторожностью относиться к одновременному применению левофлоксацина с лекарственными средствами, которые влияют на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно пациентам с почечной недостаточностью.

### *Другая информация*

Клинические исследования фармакологии продемонстрировали, что на фармакокинетику левофлоксацина не было никакого клинически значимого влияния при приеме левофлоксацина вместе со следующими лекарственными средствами: карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином.

## Влияние препарата Левомин на другие лекарственные средства

### Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина увеличивается на 33% при одновременном применении с левофлоксацином.

### Антагонисты витамина К

При одновременном применении с антагонистами витамина К (например, варфарином) сообщалось о повышении коагуляционных тестов (ПВ/международное нормализованное отношение) и/или кровотечения, которые могут быть выраженными. Исходя из этого, пациентам, которые получают параллельно антагонисты витамина К, необходим контроль показателей коагуляции.

### Лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT

Левифлоксацин, подобно другим фторхинолонам, следует применять с осторожностью пациентам, получающим лекарственные средства, которые известны своей способностью удлинять интервал QT (например, противоритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические средства).

### Другая важная информация

Левифлоксацин не влияет на фармакокинетику теофиллина, который является субстратом фермента CYP1A2, поэтому можно считать, что левифлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

### **Несовместимость**

Левомин не следует смешивать с гепарином или щелочными растворами (например, с гидрокарбонатом натрия), с другими лекарственными средствами, кроме лекарственных средств, указанных в разделе «Способ применения и дозы».

### Смешивание с другими растворами для инфузий.

Левомин совместим со следующими растворами для инфузий:

- 0,9% раствор натрия хлорида;
- 5% раствор глюкозы;
- 2,5% глюкоза в растворе Рингера;
- многокомпонентные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

### **Особые указания**

Следует избегать назначения препарата пациентам, которые имели серьезные побочные реакции в прошлом при применении хинолонов или фторхинолонов. Лечение таких больных левифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы/риска.

### *Риск резистентности*

Для метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA) существует очень высокая вероятность корезистентности к фторхинолонам, в том числе к левифлоксацину. В связи с этим левифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, известным или подозреваемым возбудителем которых является MRSA, за исключением случаев, когда результаты лабораторных тестов подтвердили чувствительность возбудителя к левифлоксацину.

Резистентность *E. coli* (наиболее распространенный возбудитель инфекций мочевыводящих путей) к фторхинолонам варьирует в разных странах. При назначении препарата следует учитывать местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

### *Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции*

В очень редких случаях у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и имеющихся факторов риска, сообщалось о длительных (в течение нескольких месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакциях, которые влияют на различные (иногда на несколько сразу) системы организма, в частности опорно-двигательную, нервную систему, психику и органы чувств. После появления первых признаков или симптомов любой серьезной побочной реакции следует немедленно прекратить применение препарата и обратиться за консультацией к врачу.

### *Продолжительность введения*

Рекомендуемая продолжительность инфузии должна составлять 30 минут для 250 мг или 60 минут для 500 мг раствора левофлоксацина для инфузий. Известно, что во время инфузии офлоксацина может развиваться тахикардия и временное снижение артериального давления. В редких случаях из-за резкого снижения артериального давления может развиваться сердечно-сосудистая недостаточность. Если заметное снижение артериального давления происходит во время инфузии левофлоксацина (L-изомер офлоксацина), введение препарата следует немедленно прекратить.

Содержание натрия необходимо учитывать для пациентов, находящихся на диете с контролируемым потреблением натрия.

### *Тендинит и разрывы сухожилий*

Тендинит и разрыв сухожилия (не ограничиваясь ахилловым сухожилием), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и, как сообщалось, даже в течение нескольких месяцев после прекращения лечения у пациентов, которые получали суточные дозы 1000 мг левофлоксацина. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек, пациентов с трансплантированными органами и пациентов, которые одновременно лечились кортикостероидами. Таким образом, следует избегать одновременного применения кортикостероидов.

При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение препаратом следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Поврежденную конечность следует лечить должным образом (например, иммобилизация). Кортикостероиды не следует применять в случае возникновения признаков тендинопатии.

### *Заболевания, вызванные Clostridium difficile*

Диарея, особенно в тяжелых случаях, персистирующая и/или геморрагическая, во время или после лечения левофлоксацином может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которой является псевдомембранозный колит. Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит, следует сразу же прекратить инфузию левофлоксацина, незамедлительно назначить поддерживающие средства и применить специфическую терапию (например, пероральный прием ванкомицина). Средства, которые угнетают моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

### *Пациенты, склонные к судорогам*

Раствор для инфузии Левомин противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе. Этот препарат, как и другие хинолоны, следует применять с особой осторожностью пациентам, склонным к судорогам, таким как пациенты с поражениями центральной нервной системы, при одновременной терапии фенбуфеном и подобными ему нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами или препаратами, которые повышают судорожную готовность (понижают судорожный порог), такими как теофиллин. В случае появления судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

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

Пациенты с латентными или явными дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть склонны к гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, и поэтому левофлоксацин им следует применять с осторожностью.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Поскольку левофлоксацин выводится в основном почками, нужна коррекция дозы для больных с ослабленной функцией почек (почечной недостаточностью).

### *Реакции гиперчувствительности*

Левофлоксацин может вызвать серьезные реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока) после применения начальной дозы. В этом случае пациентам следует немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу.

### *Тяжелые кожные побочные реакции*

При применении левофлоксацина сообщалось о тяжелых кожных побочных реакциях,

включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и медикаментозную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или даже смертельными. В случае назначения препарата пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, прием левофлоксацина следует прекратить и рассмотреть возможность альтернативного лечения. Если у пациента во время применения левофлоксацина возникла серьезная кожная реакция, такая как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром, лечение левофлоксацином у такого пациента никогда ни в коем случае не следует начинать снова.

#### *Дисгликемия*

Как и в случае применения других хинолонов, сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая как гипогликемию, так и гипергликемию, как правило у пациентов, больных сахарным диабетом, которые получали сопутствующую терапию гипогликемическими лекарственными средствами (например, глибенкламидом) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом.

#### *Профилактика фотосенсибилизации*

Сообщалось про случаи фоточувствительности при применении левофлоксацина. Чтобы предотвратить фотосенсибилизацию, рекомендовано пациентам избегать во время лечения и на протяжении 48 часов после прекращения приема левофлоксацина влияния сильного солнечного света или облучения искусственными источниками УФ-лучей (включая лампы искусственного ультрафиолетового облучения, солярий).

#### *Пациенты, которые получали антагонисты витамина К*

Ввиду возможного увеличения показателей коагуляционных тестов (ПВ/международное нормализованное отношение) и/или кровотечения у пациентов, которые принимали левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), за коагуляционными тестами следует наблюдать, если эти лекарственные средства применять одновременно.

#### *Психотические реакции*

Сообщалось о психотических реакциях у пациентов, которые принимают хинолоны, включая левофлоксацин. Очень редко они прогрессировали до суицидальных мыслей и самодеструктивного поведения, иногда после приема только одной дозы левофлоксацина. Если у пациента возникают эти реакции, прием левофлоксацина следует прекратить и принять необходимые меры. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими нарушениями или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

#### *Удлинение интервала QT*

Следует с осторожностью относиться к применению фторхинолонов, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- сопутствующее применение лекарственных средств, известных своей способностью удлинять интервал QT (например, противоаритмических средств класса IA и III, трициклических антидепрессантов, макролидов);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например, гипокалиемия, гипوماгнемия);
- болезнь сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пациенты пожилого возраста и женщины более чувствительны к препаратам, которые удлиняют интервал QT. Поэтому следует с осторожностью использовать фторхинолоны, включая левофлоксацин, в этих группах пациентов.

#### *Периферическая нейропатия*

У получавших хинолоны и фторхинолоны пациентов были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, которая приводила к парестезии, гипестезии,

дизестезии или слабости. В случае возникновения симптомов нейропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, пациентам, которые применяют препарат, необходимо сообщить своему врачу, чтобы предотвратить потенциально необратимое состояние.

#### *Гепатобилиарные нарушения*

Сообщалось о случаях некротического гепатита, вплоть до печеночной недостаточности, угрожающей жизни, при приеме левофлоксацина, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, сепсисом (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникают такие проявления и симптомы болезни печени как анорексия, желтуха, черная моча, зуд или боли в области живота.

#### *Обострение миастении гравис*

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, имеют эффект нервно-мышечной блокады и могут обострять мышечную слабость у пациентов с миастенией гравис. В пострегистрационный период известно о серьезных побочных реакциях, включая летальные случаи и состояния, требующие мероприятий по поддержке дыхания у пациентов с миастенией гравис на фоне применения фторхинолонов. Левофлоксацин не рекомендуется применять пациентам с миастенией гравис в анамнезе.

#### *Нарушение зрения*

Если при приеме левофлоксацина возникают какие-либо нарушения зрения или побочные реакции со стороны органов зрения, следует немедленно обратиться к врачу.

#### *Суперинфекция*

Применение левофлоксацина, особенно длительное, может приводить к чрезмерному росту нечувствительных (резистентных) к препарату микроорганизмов. Если во время терапии развивается суперинфекция, следует принять надлежащие меры.

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

У пациентов, получавших левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость подтверждения положительных результатов на опиаты, полученные при скрининговом тесте, с помощью более специфических методов.

Левофлоксацин может подавлять рост *Mycobacterium tuberculosis* и в связи с этим приводить к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза.

#### *Аневризма или расслоение аорты*

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышенном риске аневризмы и расслоения аорты после приема фторхинолонов, особенно у пожилых людей. Таким образом, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки пользы/риска и после рассмотрения других вариантов лечения пациентов с положительным семейным анамнезом заболевания аневризмой или с диагнозом аневризма аорты и/или расслоение аорты, или при наличии факторов риска или условий, вызывающих аневризму и расслоение аорты (например, синдром Марфана, сосудистый синдром Элерса-Данлоса, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, гипертензия, известный атеросклероз).

В случае возникновения внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует посоветовать немедленно обратиться к врачу неотложной помощи.

#### ***Применение при беременности и период лактации***

Из-за отсутствия исследований и ввиду возможных повреждений хинолонами суставного хряща в растущем организме левофлоксацин нельзя назначать беременным и женщинам, которые кормят грудью. Если во время лечения препаратом Левомин диагностируется беременность, об этом следует сообщить врачу.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами***

Пациентам, которые управляют транспортными средствами, работают с машинами и механизмами, следует учитывать возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (головокружение, оцепенение, сонливость, спутанность сознания, расстройства зрения и слуха, двигательные расстройства, в т.ч. во время ходьбы).



### **Передозировка**

Важнейшие предвиденные симптомы передозировки левофлоксацина касаются центральной нервной системы (спутанность и нарушение сознания, головокружение, судорожные приступы). Согласно результатам исследований, при использовании доз, выше терапевтических, наблюдалось удлинение QT-интервала. В случае передозировки проводится тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ.

*Лечение* симптоматическое.

Гемодиализ, в том числе перитонеальный диализ или ХАПД, не является эффективным для вывода левофлоксацина из организма. Не существует никаких специфических антидотов.

### **Форма выпуска**

По 100 мл в бутылке, по 1 бутылке в пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

### **Условия хранения**

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

Хранить недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечению срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Производитель**

Частное акционерное общество «Инфузия».

Украина, 23219, Винницкая обл., Винницкий р-н, с. Винницкие Хутора, ул. Немировское шоссе, д. 84А.

### **Заявитель**

Частное акционерное общество «Инфузия».

Украина, 04073, г. Киев, Московский проспект, д. 21-А.

### **Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан**

ООО «GENESIS PHARMA»

г. Ташкент, р-н Чиланзар, квартал Ц, ул. Чопон-ота, 16.