

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Левоксимед, 500 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Левофлоксацин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – левофлоксацин 500 мг (512.46 мг левофлоксацин полугидраты түрінде).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Ұзынша пішінді, бір жағында бөлу сызығы бар, ашық-шабдалы түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Препарат ересектерде келесі инфекцияларды емдеу үшін қолданылады (4.4 және 5.1-бөлімдерін қараңыз):

- жедел пиелонефрит және несеп шығару жолдарының асқынған инфекциялары (4.4-бөлімін қараңыз);
- созылмалы бактериялық простатит;
- сібір ойықжарасының өкпелік түрі: жанасудан кейінгі профилактика және емдеу (4.4-бөлімін қараңыз).

Левоксимед препаратын төменде көрсетілген инфекциялар жағдайында, осы инфекцияларды емдеу үшін стандартты түрде ұсынылатын антибиотиктерді қолдану қолайсыз болып табылған кезде ғана қолдану керек:

- жедел бактериялық синусит;
- өкпенің созылмалы обструктивті ауруының, оның ішінде созылмалы бронхиттің өршуі;
- ауруханадан тыс пневмония;
- тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары;
- асқынбаған цистит (4.4 бөлімін қараңыз).

Левоксимед препараты сондай-ақ левофлоксацин вена ішіне енгізілетін бастапқы емді жүргізгеннен кейін жақсару байқалған пациенттерде емдеу курсы аяқтау үшін қолданылуы мүмкін.

Бактерияға қарсы дәрілерді тиісінше қолдану жөніндегі ресми нұсқаулықтарды ескеру қажет.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Левоксимед препаратын тәулігіне 1 немесе 2 рет ішке қабылдайды. Доза инфекцияның типіне және ауырлығына, сондай-ақ болжанатын қоздырғыштың сезімталдығына байланысты.

Левофлоксацинді вена ішіне енгізу арқылы бастапқы ем жүргізгеннен кейін жақсару байқалған пациенттерде емдеу курсы аяқтау үшін Левоксимед препараты да қолданылуы мүмкін; парентеральді және пероральді түрлерінің биобаламалылығын ескере отырып, левофлоксациннің дәл сондай дозасын қолдануға болады.

Дозалау

Препаратты дозалаудың келесі режимі ұсынылады:

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

Көрсетілімдер	Тәуліктік доза (инфекцияның ауырлығына қарай)	Емдеу ұзақтығы (инфекцияның ауырлығына қарай)
Жедел бактериялық синусит	500 мг тәулігіне 1 рет	10 - 14 күн
Өкпенің созылмалы обструктивті ауруның, оның ішінде созылмалы бронхиттің өршуі	500 мг тәулігіне 1 рет	7 - 10 күн
Ауруханадан тыс пневмония	500 мг тәулігіне 1-2 рет	7-14 күн
Жедел пиелонефрит	500 мг тәулігіне 1 рет	7 - 10 күн
Несеп шығару жолдарының асқынбаған инфекциялары	500 мг тәулігіне 1 рет	7-14 күн
Асқынбаған цистит	250 мг тәулігіне 1 рет	3 күн
Созылмалы бактериялық простатит	500 мг тәулігіне 1 рет	28 күн
Тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары	500 мг тәулігіне 1-2 рет	7-14 күн
Сібір ойықжарасының өкпелік түрі	500 мг тәулігіне 1 рет	8 апта

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер (креатинин клиренсі ≤ 50 мл/мин)

Креатинин клиренсі	Дозалау схемасы		
	250 мг/24 сағат	500 мг/24 сағат	500 мг/12 сағат
	бірінші доза: 250 мг	бірінші доза: 500 мг	бірінші доза: 500 мг
50-20 мл/мин	содан кейін: 125 мг/24 сағат	содан кейін: 250 мг/24 сағат	содан кейін: 250 мг/12 сағат
19-10 мл/мин	содан кейін: 125 мг/48 сағат	содан кейін: 125 мг/24 сағат	содан кейін: 125 мг/12 сағат
< 10 мл/мин (гемодиализ және ТАПД қоса) ¹	содан кейін: 125 мг/48 сағат	содан кейін: 125 мг/24 сағат	содан кейін: 125 мг/24 сағат

¹ Гемодиализден немесе тұрақты амбулаториялық перитонеальді диализден (ТАПД) кейін қосымша дозаларды енгізу талап етілмейді.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған кезде дозаны түзету талап етілмейді, өйткені левофлоксацин бауырда елеусіз дәрежеде метаболизденеді және көбінесе несеппен шығарылады.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттер үшін бүйрек функциясының бұзылу жағдайларын қоспағанда дозаны түзету талап етілмейді (4.4-бөлімін қараңыз).

Балалар мен жасөспірімдер

Левоксимед препараты балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде қолдануға қарсы көрсетілімді (4.4-бөлімін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Таблеткаларды шайнамай және жеткілікті сұйықтық мөлшерімен іше отырып, ішке қабылдайды. Дозаларды таңдағанда, таблеткаларды бөлу сызығы бойынша бөлуге болады. Левоксимед препаратын тамақтануға қарамастан қабылдауға болады. Левоксимед препаратын левофлоксацин сіңірілуінің ықтимал төмендеуіне байланысты темір тұздарын, мырыш тұздарын, құрамында магний немесе алюминий бар антацидтерді немесе диданозинді (құрамында магний немесе алюминий тұздары бар

дәрілік түрлер ғана буферлік компоненттер ретінде) және сукральфатты қабылдаудан кемінде 2 сағат бұрын немесе 2 сағаттан кейін қабылдаған жөн (4.5-бөлімін қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- левофлоксацинге, басқа хинолондарға немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген препараттың қандай да бір қосымша заттарына аса жоғары сезімталдық
- эпилепсия
- анамнезде фторхинолондарды қабылдау кезіндегі тендинопатия
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге
- жүктілік
- лактация

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Құрамында хинолондар немесе фторхинолондар бар препараттарды қабылдаумен байланысты анамнезінде елеулі жағымсыз реакциялар болған пациенттерде левофлоксацинді қолданудан аулақ болу керек (4.8-бөлімін қараңыз). Мұндай пациенттерді левофлоксацинмен емдеуді емдеудің баламалы нұсқалары болмаған кезде және пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалаудан кейін ғана бастаған жөн (сондай-ақ 4.3-бөлімін қараңыз).

Метициллинге резистентті S. aureus (MRSA) штаммдары

Левофлоксацинді қоса алғанда, фторхинолондарға MRSA айқаспалы резистенттілігі жоғары. Зертханалық зерттеулердің нәтижелері микроорганизмнің левофлоксацинге сезімталдығын растаған жағдайда және стандартты бактерияға қарсы ем әсер етпеген жағдайда ғана Левоксимед препараты MRSA туындатқан белгіленген немесе болжамды инфекцияларды емдеу үшін ұсынылмайды.

Жедел бактериялық синусит және созылмалы бронхиттің өршуі

Егер бұл инфекциялық ауруларға дұрыс диагноз қойылса, Левоксимед препаратын жедел бактериялық синуситті емдеу үшін және созылмалы бронхиттің өршуі кезінде қолдануға болады.

Escherichia coli туындатқан инфекциялар

Несеп шығару жолдарының инфекциясының ең көп таралған қоздырғышы *E. coli* фторхинолондарға төзімділігі әр түрлі географиялық аудандарда түрліше болады. Дәрігерлер фторхинолондарға *E. coli* резистенттілігінің таралуы туралы жергілікті ақпаратты ескеруі керек.

Сібір ойықжарасының өкпелік түрі

Адамдарда левофлоксацинді қолдану *Bacillus anthracis in vitro* сезімталдығы туралы деректерге және жануарларға жүргізілген зерттеулерде алынған деректерге, сондай-ақ адамда қолдану жөніндегі шектеулі ақпаратқа негізделген. Левоксимед препаратын осы ауруға шалдыққан пациенттерде қолдану қажет болған кезде емдеуші дәрігер сібір ойықжарасын емдеу жөніндегі ұлттық және/немесе халықаралық нұсқауларды басшылыққа алуы керек.

Ұзаққа созылған, мүгедектікке ұшырататын және ықтимал қайтымсыз ауыр жағымсыз дәрілік реакциялар

Хинолондар мен фторхинолондарды қолданған пациенттерде, пациенттердің жасына және алдыңғы қауіп факторларына қарамастан, адам организмінің әртүрлі, кейде бірнеше жүйелеріне (қаңқа-бұлшықет, жүйке, психикалық жүйелер, сезім мүшелері) әсер ететін ұзақ (бірнеше ай немесе жылдар бойы), мүгедектікке ұшырататын және ықтимал қайтымсыз ауыр жағымсыз дәрілік реакциялардың өте сирек жағдайлары туралы хабарланды. Кез келген ауыр жағымсыз реакцияның алғашқы белгілері мен симптомдары пайда болған кезде левофлоксацинді қабылдауды дереу тоқтатып, дәрігерге көріну керек.

Тендинит және сіңірлердің үзілуі

Тендинит және сіңірлердің үзілуі (әсіресе ахилл сіңірлері), кейде екі жақты, хинолондармен және фторхинолондармен емдеуді бастағаннан кейін 48 сағат ішінде, сондай-ақ емдеуді тоқтатқаннан кейін бірнеше ай ішінде пайда болуы мүмкін. Егде жастағы пациенттерде, бүйрек жеткіліксіздігі, паренхиматозды ағзалары трансплантацияланған пациенттерде, тәулігіне 1000 мг левофлоксацин алатын пациенттерде және бір мезгілде кортикостероидтармен ем алатын пациенттерде тендиниттің және сіңір үзілуінің даму қаупі артады. Кортикостероидтар мен фторхинолондарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

Тендониттің алғашқы белгілері пайда болған кезде (мысалы, ауырсынатын ісіну, қабыну) левофлоксацинді қабылдауды тоқтатып, баламалы емдеуді қарастыру керек. Зақымдалған аяқ-қолды тиісті түрде емдеу керек (мысалы, аяқтың иммобилизациясы). Тендинопатияның белгілері пайда болған кезде кортикостероидтарды қолдануға болмайды.

Clostridium difficile астасқан диарея

Диарея, әсіресе ауыр түрдегі, персистирлейтін және/немесе қан аралас, Левоксимед препаратымен емдеу кезінде немесе одан кейін (емдеуден кейін бірнеше аптадан соң пайда болатын жағдайларды қоса алғанда) *Clostridium difficile* (CDAD) астасқан диарея симптомы болуы мүмкін. CDAD ауырлық дәрежесі әлсізден өмірге қауіп төндіретін деңгейге дейін өзгеруі мүмкін, бұл аурудың анағұрлым ауыр түрі - жалғанжарғақшалы колит (4.8 бөлімін қараңыз) болып табылады. Осыған байланысты Левоксимед препаратымен емдеу кезінде немесе одан кейін дамитын ауыр диареясы бар пациенттерде мұндай диагноз қою мүмкіндігін қарастыру маңызды. CDAD күдік туғанда немесе расталғанда препаратты дереу тоқтатып, тиісті ем тағайындау керек. Мұндай клиникалық жағдайда перистальтиканы басатын препараттарды қолдану қарсы көрсетілімді.

Құрысудың дамуына бейім пациенттер

Хинолондар құрысуға бейімділікті төмендетіп, құрысуды туындатуы мүмкін. Левоксимед препаратын анамнезінде эпилепсиясы бар пациенттерге қолдануға болмайды (4.3-бөлімін қараңыз). Басқа хинолондар сияқты, препарат құрысулардың дамуына бейім пациенттерде немесе теofilлин сияқты құрысуға бейімділік шегін төмендететін препараттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде аса сақтықпен қолданылуы тиіс (4.5-бөлімін қараңыз). Құрысулар пайда болған кезде (4.8-бөлімін қараңыз) препаратпен емдеуді тоқтату керек.

Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа тапшылығы бар пациенттер

Латентті немесе глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа тапшылығы диагнозы қойылған пациенттер хинолондармен емдеу кезінде гемолитикалық реакцияларға бейім болуы мүмкін. Сондықтан мұндай пациенттерде Левоксимед препаратын қолдану қажет болған жағдайда гемолиз дамуының әлеуетті қаупін бақылау керек.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Левофлоксацин көбінесе бүйрекпен шығарылатындықтан, препарат дозасын бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде түзету керек (4.2-бөлімін қараңыз).

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Левофлоксацин өлімге дейін (ангионевроздық ісінуден анафилаксиялық шокқа дейін), оның ішінде Левоксимед препаратының бірінші дозасын қабылдағаннан кейін аса жоғары сезімталдықтың елеулі реакцияларын тудыруы мүмкін (4.8-бөлімін қараңыз). Мұндай жағдайларда емдеуді дереу тоқтатып, тиісті кезек күттірмейтін көмек іс-шараларын жүргізу үшін дәрігерге немесе шұғыл көмек қызметіне жүгіну керек.

Терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Левофлоксацинді қолданған кезде уытты эпидермальді некролизді (Лайелл синдромы деп те аталатын УЭН), Стивенс-Джонсон синдромын (СДС) және өмірге қауіп төндіретін немесе өліммен аяқталуы мүмкін эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакцияны (DRESS синдромы) қоса алғанда, терінің ауыр жағымсыз реакциялары

(ТАЖР) туралы хабарланды (4.8-бөлімін қараңыз). Препаратты тағайындаған кезде пациенттерге терінің ауыр реакцияларының белгілері мен симптомдары туралы хабарлау және олардың жай-күйіне мұқият бақылау жүргізу қажет. Осындай реакцияларға тән белгілер мен симптомдар пайда болған кезде левофлоксацинді дереу тоқтатып, баламалы емдеу мүмкіндігін қарастыру керек. Пациентте СДС, УЭН немесе DRESS синдромы сияқты ауыр реакция туындаған жағдайда, левофлоксацинді қолдану кезінде болашақта осы пациентте левофлоксацинмен емдеуді қайта бастауға болмайды.

Дисгликемия

Басқа хинолондарды қолданған жағдайдағыдай, гипер- және гипогликемияны қоса алғанда, қандағы глюкоза деңгейінің ауытқуы әдетте егде жастағы пациенттерде және әдетте, диабетке қарсы пероральді дәрілерді (мысалы, глибенкламид) немесе инсулинді қабылдайтын диабетпен ауыратын пациенттерде тіркелді. Гипогликемиялық кома жағдайлары туралы белгілі. Диабетпен ауыратын пациенттерде қандағы глюкоза деңгейіне мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады (4.8-бөлімді қараңыз).

Егер пациентте қандағы глюкоза деңгейінің бұзылуы орын алса, препаратпен емдеуді дереу тоқтатып, фторхинолондарға жатпайтын антибиотиктермен баламалы емдеу мүмкіндігін қарастыру керек.

Фотосезімталдық профилактикасы

Левофлоксацинді қабылдау кезінде фотосезімталдық жағдайлары туралы хабарланды (4.8-бөлімін қараңыз). Фотосезімталдықты болдырмау мақсатында пациенттерге емдеу кезінде және препаратпен емдеуді тоқтатқаннан кейін 48 сағат ішінде ашық күн сәулесінің немесе жасанды ультракүлгін сәулелердің (мысалы, кварц шамы, солярий) әсеріне қажеттіліксіз ұшырамау ұсынылады.

К дәруменінің антагонистерін қабылдайтын пациенттер

Коагуляциялық тестілердің (протромбиндік уақыт (ПУ)/халықаралық қалыптасқан қатынас (ХҚК)) мәндерінің ықтимал ұлғаюына және/немесе левофлоксацинді К дәруменінің антагонистерімен (мысалы, варфарин) біріктіріп қабылдайтын пациенттерде қан кетудің дамуына байланысты осындай препараттарды бір мезгілде қолданған кезде коагуляциялық тестілерге мониторинг жүргізу керек (4.5-бөлімін қараңыз).

Психоздық реакциялар

Хинолондарды, оның ішінде левофлоксацинді қабылдау кезінде пациенттерде психоздық реакциялар байқалды. Өте сирек жағдайларда реакциялар суицидтік ойларға және өзіне-өзі зиян келтіру мінез-құлқының бұзылуына, кейде левофлоксациннің бір дозасын қабылдағаннан кейін өршіді (4.8-бөлімін қараңыз). Егер пациентте осындай реакциялар дамыса, олардың алғашқы белгілері немесе симптомдары пайда болған кезде левофлоксацин қабылдауды дереу тоқтату керек. Пациент бұл туралы дәрігерге хабарлауы керек. Құрамында фторхинолоны жоқ антибиотиктермен баламалы емдеу мүмкіндігін қарастыру және тиісті шаралар қабылдау керек. Психоздық бұзылулары бар пациенттерге немесе анамнезінде психикалық аурулары бар пациенттерге Левоксимед препаратын сақтықпен тағайындау керек.

Туа біткен QT аралығының ұзару синдромы

QT аралығының ұзару қаупінің белгілі факторлары бар пациенттерге левофлоксацинді қоса алғанда, фторхинолондарды қабылдау кезінде сақ болу керек, мысалы:

- туа біткен QT аралығының ұзарған синдромы;
- QT аралығын ұзартатыны белгілі, басқа дәрілік заттармен (мысалы, IA және III класының аритмияға қарсы препараттар, трициклді антидепрессанттар, макролидтер, психозға қарсы препараттар) бір мезгілде қабылдау;
- электролиттік теңгерімнің түзетілмеген бұзылулары (мысалы, гипокалиемия, гипомагниемия);
- жүрек аурулары (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, брадикардия).

Егде жастағы пациенттер мен әйелдер QTc аралығын ұзартатын препараттардың әсеріне анағұрлым сезімтал болуы мүмкін. Левофлоксацинді қоса алғанда, фторхинолондарды мұндай пациенттерде сақтықпен қолдану керек (4.2, 4.5, 4.8 және 4.9-бөлімдерді қараңыз).

Шеткері нейропатия

Хинолондар мен фторхинолондарды қабылдайтын пациенттерде парестезияға, гиперестезияға, дизестезияға немесе бұлшықет әлсіздігіне әкелетін сенсорлық немесе сенсомоторлы полиневропатия жағдайлары туралы хабарланды. Левофлоксацинді қолданатын пациенттерге емдеуді жалғастырмас бұрын, мүмкін қайтымсыз жағдайлардың дамуын болдырмау үшін ауырсыну, күйдіру ашу, шаншу, ұйқышылдық немесе бұлшықет әлсіздігі сияқты нейропатия симптомдар пайда болған жағдайда дәрігерге хабарлау ұсынылады (4.8-бөлімін қараңыз).

Гепатобилиарлық бұзылулар

Левофлоксацинді негізінен ауыр негізгі аурулары бар, мысалы, сепсисі бар пациенттерде қолданғанда өліммен аяқталатын бауыр жеткіліксіздігіне әкеп соқтыратын бауыр некрозының даму жағдайлары туралы хабарланды (4.8-бөлімін қараңыз). Пациенттерге емдеуді тоқтатып, анорексия, сарғаю, несептің күңгірттенуі, қышыну немесе іштің ауыруы сияқты бауыр ауруының белгілері мен симптомдары пайда болған кезде дәрігерге көріну керек.

Гравис миастенияның өршуі

Фторхинолондардың, левофлоксацинді қоса, жүйке-бұлшықеттік бөгеу белсенділігі бар және миастения гравистан зардап шегетін пациенттерде бұлшықет әлсіздігін күшейтуі мүмкін. Миастения грависке шалдыққан пациенттерде қолданудың постмаркетингтік тәжірибесінде өлім мен тыныс алуды қолдауды талап ететін жағдайларды қоса алғанда, ауыр жағымсыз реакциялар жағдайлары байқалған. Левоксимед препаратын анамнезінде миастения гравис бар пациенттерде қолдануға ұсынылмайды.

Көрудің бұзылулары

Көру бұзылғанда немесе көру мүшесі тарапынан жағымсыз реакциялар пайда болғанда дереу офтальмологпен кеңескен жөн (4.7 және 4.8-бөлімдерін қараңыз).

Салдарлы инфекция

Левоксимед препаратын қабылдау әсіресе ұзақ, резистентті микроорганизмдердің өсуіне әкелуі мүмкін. Препаратпен емдеу кезінде салдарлы инфекция пайда болған жағдайда тиісті шаралар қабылдау керек.

Зертханалық зерттеулерге әсері

Левоксимед қабылдайтын пациенттерде несептегі апиындарды анықтау жалған оң нәтижелер беруі мүмкін. Оң нәтижелерді анағұрлым спецификалық әдістермен растау қажет болуы мүмкін.

Левофлоксацин *Mycobacterium tuberculosis* өсуін тежеуі және туберкулездің бактериологиялық диагностикасында жалған теріс нәтижелерге әкелуі мүмкін.

Аортаның аневризмасы және аортаның қатпарлануы, регургитация/жүрек клапанының жеткіліксіздігі

Эпидемиологиялық зерттеулерде, әсіресе егде жастағы пациенттерде аортаның аневризмасы және қатпарлануының жоғары қаупі, сондай-ақ фторхинолондарды қабылдағаннан кейін аортальді және митральді клапанның регургитациясы туралы хабарланды. Фторхинолондарды қабылдайтын пациенттерде аорта аневризмасы және қатпарлануы, кейде үзілумен асқынған (оның ішінде өліммен аяқталған), сондай-ақ жүрек клапандарының кез келгенінің регургитация/дәрменсіздік жағдайлары тіркелген (4.8-бөлімді қараңыз).

Осы себепті фторхинолондарды отбасылық анамнезінде аневризмасы бар немесе жүрек клапандарының туа біткен ақаулары бар пациенттерде, сондай-ақ аорта аневризмасы және/немесе қатпарлануы диагноз қойылған немесе жүрек клапандарының жеткіліксіздігі бар пациенттерде немесе жүрек клапандарының жеткіліксіздігіне бейім

басқа да қауіп факторлары болған кезде пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан және емнің басқа ықтимал нұсқаларын қарағаннан кейін ғана қолдану керек:

- аорта аневризмасы мен қатпарлануының дамуына және сонымен бір мезгілде жүрек клапанының регургитациясы/дәрменсіздігінің туындауына (мысалы, Марфан синдромы немесе Элерс-Данлос синдромы, Тернер синдромы, Бехчет ауруы, гипертензия, ревматоидты артрит сияқты дәнекер тін аурулары) немесе,

- аорта аневризмасы мен қатпарлануының дамуына (мысалы, Такаясу артерииті, алып жасушалы артериит, атеросклероз немесе Шегрен синдромы сияқты тамырлар тарапынан бұзылулар) немесе,

- жүрек клапанының регургитациясы/дәрменсіздігінің пайда болуы (мысалы, инфекциялық эндокардит).

Жүйелі кортикостероидтарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде аортаның аневризмасы мен қатпарлануының және оның жарылуының пайда болу қаупі де артуы мүмкін.

Іштің, кеуденің немесе арқаның кенеттен ауыруы пайда болған жағдайда пациенттер жедел жәрдем бөліміне дереу дәрігерге баруы керек.

Пациенттерге жедел еңтігу, алғаш рет пайда болған жүректің жиі соғуы, сондай-ақ құрсақ қуысының немесе аяқ-қолдың ісінуі дамыған жағдайда дереу медициналық көмекке жүгіну ұсынылады.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Басқа дәрілік препараттардың левофлоксацинге әсері

Темір тұздары, мырыш тұздары, құрамында магний немесе алюминий бар антацидтер, диданозин

Левофлоксациннің сіңірілуі темір тұздарымен, құрамында магний немесе алюминий бар антацидтермен, диданозинмен (буферлік компоненттер ретінде магний немесе алюминий тұздары бар дәрілік түрлер ғана) бірге қабылдаған кезде айтарлықтай төмендейді. Құрамында мырыш бар мультивитаминді препараттармен бірге фторхинолондарды қабылдау пероральді қабылдаған кезде олардың сінуін төмендетеді. Темір тұздары, мырыш тұздары, құрамында магний немесе алюминий бар антацидтер, диданозин сияқты екі және үш валентті катиондары бар препараттарды (буферлік компоненттер ретінде магний немесе алюминий тұздары бар дәрілік түрлер ғана) препаратты қабылдаудан кемінде 2 сағат бұрын немесе 2 сағаттан кейін қабылдау ұсынылады (4.2 - бөлімді қараңыз). Кальций тұздары пероральді қабылдаған кезде левофлоксациннің сінуіне болмашы әсер етеді.

Сукральфат

Левосимед препаратының биожетімділігі сукральфатпен бір мезгілде қолданғанда айтарлықтай төмендейді. Бірге қолдану қажет болған жағдайда сукральфатты Левосимед препаратын қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң қабылдау ұсынылады (4.2-бөлімді қараңыз).

Теofilлин, фенбуфен немесе қабынуға қарсы стероидты емес аналогты препараттар
Клиникалық зерттеуде левофлоксациннің теofilлинмен фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі табылған жоқ. Алайда, құрысуға бейімділіктің едәуір төмендеуі хинолондарды теofilлинмен, қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен немесе құрысуға бейімділікті төмендететін басқа препараттармен бір мезгілде қолданған кезде пайда болуы мүмкін.

Левофлоксацин концентрациясы бір левофлоксацин қабылдаған кездегі концентрациялармен салыстырғанда фенбуфенмен бір мезгілде қабылдаған кезде шамамен 13% жоғары болды.

Пробенецид және циметидин

Пробенецид және циметидин левофлоксациннің шығарылуына статистикалық мәнді әсерін көрсетті. Левофлоксациннің бүйректік клиренсі циметидинді (24%) немесе пробенецидті (34%) қолдану кезінде төмендеді. Себебі, екі препарат бүйрек өзекшелеріндегі левофлоксацин секрециясын тежеуге қабілетті. Алайда, зерттеу барысында қолданылған дозаларда кинетикалық параметрлердің статистикалық маңызды айырмашылықтары клиникалық мәнге ие болу ықтималдылығы аз.

Левофлоксацинді пробенецид пен циметидин сияқты бүйрек өзекшелерінің секрециясына әсер ететін препараттармен бірге, әсіресе, бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Басқа маңызды ақпарат

Клиникалық-фармакологиялық зерттеулер мынадай дәрілік заттармен: кальций карбонатымен, дигоксинмен, глибенкламидмен, ранитидинмен бір мезгілде қолдану левофлоксацин фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсер етпегенін көрсетті.

Левофлоксациннің басқа препараттарға әсері

Циклоспорин

Левофлоксацин циклоспоринмен бірге қолданғанда циклоспориннің жартылай шығарылу кезеңін 33% - ға арттырады.

К дәруменінің антагонистері

К дәруменінің антагонистерімен (мысалы, варфарин) біріктірілімде левофлоксацин қабылдайтын пациенттерде коагуляциялық тестілердің (ПУ/ХҚК) мәндерінің жоғарылауы және/немесе қан кетудің дамуы (ауыр болуы мүмкін) туралы хабарланды. К дәруменінің антагонистерін қабылдайтын пациенттерде коагуляциялық тестілерге мониторинг жүргізу керек (4.4-бөлімді қараңыз).

QT аралығын ұзартатын дәрілік препараттар

Левофлоксацинді, басқа фторхинолондар сияқты, QT аралығын ұзартатын препараттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолдану керек (мысалы, IA және III класының аритмияға қарсы препараттары, трициклді антидепрессанттар, макролидтер, психозға қарсы дәрілер) (4.4-бөлімді қараңыз)

Басқа маңызды ақпарат

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесуді зерттеу нәтижелері левофлоксациннің теofilлин фармакокинетикасына (CYP1A2 үшін субстрат) әсерін анықтаған жоқ, бұл левофлоксациннің CYP1A2 тежегіші болып табылмайтындығын куәландырады.

Өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Азық-түлік өнімдері

Азық-түлікпен клиникалық маңызды өзара әрекеттесу жоқ. Левоксимедті тамақтануға карамастан қабылдауға болады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүкті әйелдерде левофлоксацинді қолдану туралы деректер шектеулі. Жануарларға жүргізілген репродуктивті уыттылық зерттеулерінде тікелей немесе жанама теріс әсер анықталған жоқ (4.3 және 5.3-бөлімдерді қараңыз). Алайда, адамда левофлоксацинді қолдану туралы деректер болмаған кезде және өсіп келе жатқан организмде шеміршектің, тірек буындарының фторхинолондармен зақымдану қаупін растайтын қолда бар эксперименттік деректерді ескере отырып, Левоксимед препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бала емізу

Левоксимед бала емізу кезінде әйелдерге қолдануға болмайды. Левофлоксациннің емшек сүтімен бөлінуіне қатысты деректер жеткіліксіз, алайда басқа фторхинолондар емшек сүтімен бөлінетіні белгілі. Адамда левофлоксацинді қолдану туралы деректер болмаған кезде және өсіп келе жатқан организмде шеміршектің, тірек буындардың фторхинолондармен зақымдану қаупін растайтын қолда бар эксперименттік деректерді

ескере отырып, Левоксимед препаратын бала емізу кезеңінде әйелдерде қолдануға болмайды (4.3 және 5.3-бөлімдерді қараңыз).

Фертильділігі

Левофлоксацин егеуқұйрықтардағы фертильділікке немесе репродуктивті функцияға әсер етпеді.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препарат көлік құралдарын және әртүрлі механизмдерді басқару қабілетіне болмашы немесе орташа әсер етеді. Кейбір жағымсыз реакциялар (мысалы, бас айналу/вертиго, ұйқышылдық, көрудің бұзылуы) зейін қою қабілетін төмендетуі мүмкін, бұл қабілеттер маңызды болған жағдайларда (мысалы, көлік жүргізу немесе механизмдерді басқару кезінде) белгілі бір қауіп төндіреді.

4.8 Жағымсыз реакциялары

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Жұқпалы және паразиттік аурулар: жиі емес - зеңдік инфекциялар, соның ішінде Candida туындаған инфекциялар, патогендерге төзімділіктің дамуы.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: сирек-лейкопения, эозинофилия; өте сирек-тромбоцитопения, нейтропения; жиілігі белгісіз - панцитопения, агранулоцитоз, гемолитикалық анемия.

Иммундық жүйе тарапынан: сирек - ангиоэдема, аса жоғары сезімталдық (4.4-бөлімін қараңыз); жиілігі белгісіз-анафилактикалық шок^a, анафилактоидты шок^a (4.4-бөлімін қараңыз).

Эндокриндік жүйеден: сирек - антидиуретикалық гормонның (SIADH) жеткіліксіз секреция синдромы.

Зат алмасу және тамақтану жағынан: сирек - анорексия; өте сирек-гипогликемия, әсіресе қант диабеті бар пациенттерде, гипогликемиялық кома (4.4-бөлімін қараңыз); жиілігі белгісіз - гипергликемия.

Психика тарапынан:* жиі - ұйқысыздық; жиі емес - мазасыздық, сананың шатасуы, жүйкелілік; сирек - психотикалық бұзылулар (мысалы, галлюцинациялар, паранойя), депрессия, ажитация, ұйқының бұзылуы, түнгі үрейлер, делирий; жиілігі белгісіз-өзіне-өзі қол жұмсау әрекеттерімен, соның ішінде өзіне-өзі қол жұмсау ойларымен немесе өзіне-өзі қол жұмсау әрекеттерімен қоса жүретін психотикалық бұзылулар (4.4-бөлімін қараңыз).

Жүйке жүйесі тарапынан:* жиі - бас ауыруы, бас айналуы; жиі емес - ұйқышылдық, тремор, дисгевзия; сирек – құрысулар (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз), парестезия, есте сақтаудың бұзылуы; жиілігі белгісіз - шеткергі сенсорлық нейропатия (4.4-бөлімін қараңыз), шеткергі сенсомоторлы нейропатия (4.4-бөлімін қараңыз), паросмия, оның ішінде аносмия, дискинезия, экстрапирамидалды бұзылулар, агевзия, естен тану, Бассүйекшілік қатерсіз гипертензия.

Көру органы тарапынан:* сирек - көрудің бұзылуы (мысалы, көру айқындығының бұзылуы) (4.4-бөлімін қараңыз); жиілігі белгісіз - көрудің өтпелі жоғалуы (4.4-бөлімін қараңыз), увеит.

Есту және тепе - теңдік органы тарапынан:* сирек - тік; өте сирек - тиннит; жиілігі белгісіз-есту қабілетінің жоғалуы, есту қабілетінің бұзылуы.

*Жүрек жағынан**:* сирек - тахикардия, пальпитация; жиілігі белгісіз-қарыншалық тахикардия (жүректің тоқтауына әкелуі мүмкін), қарыншалық аритмия, "пируэт" типті қарыншалық тахикардия (көбінесе QT аралығының ұзару қаупі факторлары бар

пациенттерде байқалған), электрокардиограммада (ЭКГ) QT аралығының ұзаруы (4.4 және 4.9-бөлімдерді қараңыз).

*Тамырлар тарапынан***: сирек - гипотензия.

Тыныс алу жүйесінен, кеуде қуысы мен медиастинадан: сирек-енгігу; жиілігі белгісіз - бронхоспазм, өкпенің аллергиялық аурулары.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі-диарея, жүрек айну, құсу; жиі емес - іштің ауыруы, диспепсия, метеоризм, іш қату; жиілігі белгісіз - геморрагиялық диарея (өте сирек жағдайларда энтероколиттің, әсіресе псевдомембранозды колиттің белгісі болуы мүмкін) (4.4-бөлімін қараңыз), панкреатит.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан: жиі-бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы (аланинаминотрансфераза (АЛТ)/аспартатаминотрансфераза (АСТ), сілтілі фосфатаза, γ-глутамилтрансфераза); сирек - қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауы; жиілігі белгісіз - сарғаю және бауырдың ауыр зақымдануы (негізінен негізгі ауыр ауруы бар пациенттерде өліммен аяқталған жедел бауыр жеткіліксіздігінің даму жағдайлары) (4.4-бөлімін қараңыз), гепатит.

Тері және тері асты тіндері тарапынан^b: сирек-тері бөртпесі, қышыну, есекжем, гипергидроз; сирек - эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен дәрілік реакция (DRESS синдромы) (4.4-бөлімін қараңыз), тұрақты дәрілік бөртпе; жиілігі белгісіз-уытты эпидермалдық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема, фотосенсибилизация реакциясы (4.4-бөлімін қараңыз), лейкоцитокластикалық васкулит, стоматит.

*Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан**: сирек - артралгия, миалгия; сирек-тендинитті қоса алғанда сіңірлердің зақымдануы (мысалы, Ахиллес сіңірлері) (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз), бұлшықет әлсіздігі (әсіресе миастения грависі бар пациенттерде) (4.4-бөлімін қараңыз); жиілігі белгісіз - рабдомиолиз, сіңірлердің жарылуы (мысалы, Ахиллес сіңірлері) (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз), байламдардың жарылуы, бұлшықеттердің жыртылуы, артрит.

Бүйрек және зәр шығару жолдары тарапынан: сирек-қан сарысуындағы креатинин деңгейінің жоғарылауы; өте сирек-жедел бүйрек жеткіліксіздігі (мысалы, интерстициальды нефриттің дамуына байланысты).

*Енгізу орнындағы жалпы бұзылулар мен бұзылулар**: сирек-астения; сирек-қызба; жиілігі белгісіз-ауырсыну (әсіресе арқадағы, кеудедегі және аяқ-қолдардағы ауырсыну).

^aАнафилаксиялық және анафилактоидтық реакциялар алғашқы дозаны қабылдағаннан кейін туындауы мүмкін.

^bТері және теріасты тіндері тарапынан реакциялар алғашқы дозаны қабылдағаннан кейін туындауы мүмкін.

Барлық фторхинолондарға жататын басқа да ықтимал жағымсыз реакциялар: порфириядан зардап шегіп жүрген пациенттерде осы аурудың ұстамалары.

* Адам ағзасының әртүрлі, кейде бірнеше жүйелеріне және сезім мүшелеріне әсер ететін (тендинит, сіңірдің жарылуы, артралгия, аяқ-қол ауруы, жүріс-тұрыстың бұзылуы, парестезиямен байланысты нейропатия, депрессия, шаршау, есте сақтау, ұйқы, есту, көру, дәм мен иіс сезу бұзылыстары сияқты жағымсыз реакцияларды қоса алғанда) өте сирек, ұзақ (бірнеше ай немесе жылдарға созылатын), мүгедек, ықтимал қайтымсыз ауыр жағымсыз дәрілік реакциялардың дамуы туралы, кейбір жағдайларда алдыңғы қауіп факторларының болуына қарамастан хабарламалар алынды (4.4-бөлімін қараңыз).

** Фторхинолондарды қабылдайтын пациенттерде кейде үзіліспен (соның ішінде өліммен аяқталумен) асқынған аневризманың және аорта ыдырауының, сондай-ақ жүрек клапандарының кез келгенінің регургитациясы/дәрменсіздігі жағдайлары тіркелген (4.4-бөлімін қараңыз).

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда–қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейінгі күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Левофлоксациннің шамадан тыс емдік дозаларын қолдану арқылы жүргізілген жануарлардағы уыттылық зерттеулерінің немесе клиникалық фармакология зерттеулерінің нәтижелеріне сәйкес левофлоксацин таблеткаларының жедел артық дозалануынан кейін күтілетін ең маңызды белгілер сананың шатасуы, бас айналу, сананың бұзылуы және құрысулар, QT аралығының ұзаруы сияқты орталық жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар, сондай-ақ асқазан-ішек жолы (АІЖ) тарапынан жүрек айнуы және АІЖ шырышты қабығының эрозиясы сияқты реакциялар болып табылады. Постмаркетингтік қолдану тәжірибесі барысында ОЖЖ тарапынан әсерлер байқалды: сананың шатасуы, құрысулар, елестеулер және тремор.

Артық дозаланған жағдайда симптоматикалық ем жүргізу керек. QT аралығының ықтимал ұзаруына байланысты ЭКГ мониторингін жүргізу қажет. Асқазанның шырышты қабығын қорғау үшін антацидті агенттерді қолдануға болады. Перитонеальді диализді және ТАПД-ны қоса алғанда, левофлоксацинді организмнен шығару кезінде гемодиализ тиімсіз. Спецификалық антидот белгісіз.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелік қолдануға арналған бактерияларға қарсы препараттар. Микробтарға қарсы препараттар – хинолон туындылары. Фторхинолондар. Левофлоксацин.

АТХ коды J01MA12

Левофлоксацин рацемат офлоксациннің S (-) энантиомері болып табылатын фторхинолондар тобының синтетикалық бактерияға қарсы дәрісі болып табылады.

Әсер ету механизмі

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

Фармакокинетика мен фармакодинамика (ФК/ФД) арасындағы арақатынас

Левофлоксациннің бактерицидтік белсенділігі сарысудағы ең жоғары концентрация (C_{max}) немесе «концентрация-уақыт» фармакокинетикалық қисығы астындағы (AUC) аудан мен ең төмен тежейтін концентрация (ЕТТК) арасындағы арақатынасқа байланысты.

Резистенттіліктің даму механизмі

Левофлоксацинге резистенттілік II типті топоизомеразалардың, ДНҚ-гиразаның және IV топоизомеразаның екеуінде де нысана-орын мутациясының кезеңдік процесі нәтижесінде дамиды. Микробтық жасушаның сыртқы жасушалық жарғақша өткізгіштігінің бұзылу механизмі (*Pseudomonas aeruginosa*-ға тән механизм) және эффлюкс механизмі сияқты басқа да резистенттілік механизмдері микроорганизмдердің левофлоксацинге сезімталдығына әсер етуі мүмкін. Левофлоксацин мен басқа фторхинолондар арасында айқаспалы резистенттілік байқалады. Әсер ету механизмінің ерекшеліктеріне байланысты, тұтастай алғанда, левофлоксацин мен бактерияға қарсы препараттардың басқа кластары арасында айқаспалы резистенттілік жоқ.

Сезімталдықты тестілеу кезіндегі ЕТТК шекті мәндері

Сезімтал және орташа сезімтал микроорганизмдер арасында, сондай-ақ орташа сезімтал және резистентті микроорганизмдер арасында бөлу үшін ЕТТК левофлоксациннің (мг/л) шекті мәндері микробқа қарсы сезімталдықты тестілеу жөніндегі Еуропалық комитет (EUCAST) ұсынған.

EUCAST ұсынған левофлоксацин үшін ЕТТК клиникалық шекті мәндері (10.0 нұсқасы, 01.01.2020 ж.) төмендегі кестеде келтірілген:

ЕТТК шекті мәндері, мг/л		
Микроорганизмдер	Сезімтал	Резистентті
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> Коагулаза теріс стафилококктар	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> және <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Түрге спецификалық емес шекті мәндер (ФК-ФД)	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ Тек несеп шығару жолдарының асқынбаған инфекциялары.

² Сезімталдықты ципрофлоксацинмен тестілеу арқылы бағалауға болады.

Жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы

Бактериялардың жекелеген түрлерінде жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы уақыт пен географиялық жағдайға байланысты өзгеруі мүмкін; осыған байланысты, әсіресе ауыр инфекцияларды емдеу кезінде резистенттілік туралы жергілікті мәліметтерді орналастырған жөн. Қажет болған жағдайда, тұрақты штаммдардың таралуы туралы жергілікті ақпарат болған кезде және дәрілік затты қолданудың пайдасы, ең болмағанда, кейбір инфекцияларға қатысты күмән туындатса, сарапшыдан кеңес алу қажет.

Төменде жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы келтірілген.

Әдетте сезімтал микроорганизмдер:

- **аэробты грамоң микроорганизмдер** - *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (метициллинге сезімтал), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* (С және G топтары), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

- **аэробты грамтеріс микроорганизмдер** - *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*;

- **анаэробты микроорганизмдер** - *Peptostreptococcus*;

- **басқа микроорганизмдер** - *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Резистенттілікке жүре ие болатын түрлер (жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы > 10% кұрайды):

- **аэробты грамоң микроорганизмдер** - *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллинге резистентті)[#], *Staphylococcus spp.* (коагулаза теріс);

- **аэробты грамтеріс микроорганизмдер** - *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Morganella morganii, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*;

- анаэробты микроорганизмдер - *Bacteroides fragilis*.

Резистентті микроорганизмдер:

-аэробты грамаң микроорганизмдер - *Enterococcus faecium*.

Метициллинге резистентті *S. aureus* (MRSA) штаммдары левофлоксацинді қоса алғанда, фторхинолондарға айқаспалы резистенттілікке ие.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Пероральді қабылдағаннан кейін левофлоксацин тез және толық дерлік сіңеді, плазмадағы ең жоғары концентрацияға 1-2 сағат ішінде қол жеткізіледі. Абсолютті биожетімділік шамамен 99-100% құрайды.

Тағам левофлоксациннің сіңуіне болмашы әсер етеді.

Концентрацияның тепе-тең жай-күйіне тәулігіне 1 немесе 2 рет 500 мг дозада левофлоксацинді қабылдағаннан кейін 48 сағат ішінде қол жеткізіледі.

Таралуы

Левофлоксациннің шамамен 30-40% қан плазмасының ақуыздарымен байланысады. Левофлоксацин орташа таралу көлемі 500 мг дозаны бір рет және бірнеше рет қолданғаннан кейін шамамен 100 литрді құрайды, бұл левофлоксациннің организм тіндерінде кең таралғанын көрсетеді.

Организмнің тіндері мен сұйықтықтарына ену

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

Биотрансформациясы

Левофлоксацин аздап метаболизденеді, метаболиттердеметиллевофлоксацин және левофлоксацин N-оксиді болып табылады. Бұл метаболиттердің құрамында препарат дозасының <5% - ы бар және несеппен шығарылады. Левофлоксацин стереохимиялық тұрақты және хиральді инверсияға ұшырамайды.

Шығарылуы

Ішке қабылдағаннан немесе вена ішіне енгізгеннен кейін левофлоксацин плазмадан салыстырмалы түрде баяу шығарылады (жартылай шығарылу кезеңі 6-8 сағатты құрайды). Негізінен бүйрекпен шығарылады (левофлоксациннің енгізілген дозасының >85%).

500 мг бір реттік дозаны енгізгеннен кейін левофлоксациннің орташа айқын көрінген жалпы клиренсі 175 +/- 29,2 мл/мин құрайды.

Левофлоксацин фармакокинетикасында вена ішіне және пероральді енгізу әдісінде елеулі айырмашылықтар жоқ, бұл олардың өзара алмасуын растайды.

Дозаға тәуелділігі

Левофлоксацин фармакокинетикасы 50 мг-ден 1000 мг-ға дейінгі дозалар ауқымында тәуелді болып табылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Левофлоксацин фармакокинетикасына бүйрек жеткіліксіздігі әсер етеді. Бүйрек функциясының төмендеуімен левофлоксациннің бүйрекпен шығарылуы және бүйрек клиренсі төмендейді, жартылай шығарылу кезеңі ұлғаяды.

500 мг бір реттік дозасын пероральді қабылдағаннан кейін бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі левофлоксациннің фармакокинетикалық параметрлері төмендегі кестеде келтірілген:

Cl _{cr} (креатинин клиренсі), мл/мин	< 20	20-49	50-80
Cl _R (бүйрек клиренсі), мл/мин	13	26	57
t _{1/2} (жартылай шығарылу кезеңі), сағат	35	27	9

Егде жастағы пациенттер

Креатинин клиренсіндегі айырмашылықтарға байланысты фармакокинетикадағы айырмашылықтардан басқа, жас және егде жастағы пациенттерде левофлоксацин фармакокинетикасында айтарлықтай айырмашылықтар жоқ.

Гендерлік айырмашылықтар

Еркек және әйел жынысты пациенттерді жеке талдау левофлоксацин фармакокинетикасындағы елеулі емес гендерлік айырмашылықтарды көрсетті. Бұл гендерлік айырмашылықтар клиникалық тұрғыдан маңызды екендігі туралы ешқандай дәлел жоқ.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі деректер бір реттік дозаның уыттылығын, көп реттік дозалардың уыттылығын, канцерогендік әлеуетті, репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылықты стандартты зерттеулер негізінде адамдар үшін ерекше қауіпті анықтаған жоқ.

Левофлоксацин аналық уыттылық нәтижесінде жетілудің кідірісін қоспағанда, егеуқұйрықтарда фертильділіктің немесе репродуктивті функцияның бұзылуын туындатпады.

Левофлоксацин бактериялардың немесе сүтқоректілердің жасушаларында гендердің мутациясын тудырмады, бірақ *in vitro* қытай атжалманының өкпе жасушаларында хромосомалар аберрациясын туындатты. Бұл әсерлер II топоизомеразаны тежеуімен байланысты болуы мүмкін. *In vivo* тестілері (микроядролық тест, туыстас хроматидтің алмасу тесті, ДНҚ-ның жоспардан тыс синтезі тесті, доминантты өлім мутациясы тесті) қандай да бір гендік уыттылық әлеуетті көрсеткен жоқ.

Тышқандардағы зерттеулер левофлоксациннің өте жоғары дозаларда ғана фотоуытты әсері бар екенін көрсетті. Фотомутагенділікті зерттеуде левофлоксацин гендік уыттылық әлеуетін көрсеткен жоқ және фотоканцерогенділікті зерттеуде ісіктің даму қаупін төмендетті.

Басқа фторхинолондар сияқты, левофлоксацинді егеуқұйрықтар мен иттерде қолданған кезде шеміршектің зақымдануы анықталды (күлдіреуік пен қуыстардың пайда болуы) және жас жануарларда айқын болды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Микрокристалды целлюлоза (РН 101)

Кросповидон

Гидроксипропилметилцеллюлоза 6 срс

Микрокристалды целлюлоза (РН 200)

Магний стеараты

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Тазартылған су ***

Үлбірлі қабықтың құрамы

Опадри® сары II 85G32281

(поливинил спирті, тальк, титанның қостотығы (E 171), полиэтиленгликоль, лецитин, темірдің сары тотығы (E 172), темірдің қызыл тотығы (E 172)), тазартылған су ***

***-дайын өнімде жоқ

6.2 Үйлесімсіздігі

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

7 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

1 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтық шаралары

Арнайы шараларды қажет етпейді.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.»

15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, Түркия

Тел: +90 (212) 474 70 50, факс: +90 (212) 474 09 01,

электронды пошта: info@worldmedicine.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжай бойынша жолдауға болады:

«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б

Тел/факс: 8 (7272) 529090, электронды пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ҚР-ДЗ-5№023068

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні: 27.06.2017

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады