

ЛЕВОСПЕЙ

ТИББИЁТДА ҚўЛЛАНИЛИШГА ДОИР йўРИҚНОМА

«MAQULLANGAN» O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Farmatsevtika ilmiy jamoasi O'zbekiston tibbiy jangiroqlari va standartlar instituti davlat markazi DUK 18.08.2021 y. №15

Препаратнинг савдо номи: Левоспей

Тасвир этгучи модда (ХПН): левевофлоксацин

Дори шакли: плёнка қўбик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Битта плёнка қўбик билан қопланган таблетка куйидагиларни сақлайди:

фаол модда: левевофлоксацин гемидрлати 512,46 мг (левевофлоксацин 500,00 мг та тенг)

ёрдамчи моддалар: микрокристалл целлюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, кросполвонд, магний стеарати, тозаланган сув*

плёнка қўбичининг таркиби: қоплама учун суспензия** (гипромеллоза, FD&C хаворанг #2индиго кармин алюминий лаки (E 132), FD&C сарик #6/ сарик қўбш ботиши алюминий лаки (E 110), темир оксиди қизил (E 172), полиметилметилгок, титан диоксиди (E 171)), темир оксиди сарик (E172), этанон 96%, тозаланган сув*

**грануляцияда ва қоплама суртиш жараёнида ишлатиладиган эритмалар; жараён пайtida таблетка кетади ва яқини маълумлотда мавжуд бўлмайди.

***қоплама учун мухит пахталанган кейин левевофлоксацин ифода этади.

Таъсири: тўқ сарик ранг, узунчок, икки томони қаварик, плёнка қўбик билан қопланган, бир томонидан riskали таблеткалар.

Фармакогравитик гуруҳи: Тизимли қўллаш учун антибактериал препаратлар. Микробларга қарши препаратлар- хилопон ҳосиллари. Фторхинолонлар, Левофлоксацин.

АТХ коди: J01MA12

Фармакологик хусусиятлари

Фармакокинетикаси

Суртилиши

Перорал қабул қилинганда левевофлоксацин тез ва деярли тўлиқ сўрилади, плазмада чўқийли концентрациясига 1-2 соат соинда ётади. Мултоқ биохарактеришлиги 99-100% ни ташкил қилиши.

Овқат қабул қилиниши левевофлоксациннинг сўрилишига аҳамияти самара қўрсатади.

Препаратнинг мувозанати концентрациясига сутада 1 ёки 2 марта 500 мг қабул қилинганда 48 соат мобайнида эришилади.

Тасвимилиши

Левевофлоксациннинг тахминан 30-40% қон плазмаси оксиллари билан боғланadi.

Левевофлоксацин тақсимланишининг ўртача ҳажми 500 мг доза бир марта ёки такоран қабул қилинганда тахминан 100 л ни ташкил қилади, бу организмнинг тўғмаларида кенг тарқалишини қўрсатади.

Организмнинг тўғмалари ва суюқликларига кириб бориши

Левевофлоксацин бронхларнинг шиллик қаветларига, эпителиал тўшамаларини, суюқликларига, альвеолар микрофлорага, улкаларнинг тўғмаларига, терига (интерстициал суюқлик), простата тўғмаси ва сидикка кириб бориши қўрсатилади. Бирок левевофлоксацин орқа мия суюқлигига яхши кириб бора олмайди.

Биотрансформацияси

Левевофлоксацин аҳамиятсиз метаболлланади, метаболитлар дезметил-левевофлоксацин ва N-оксид левевофлоксацин ҳосилланади. Мазкур метаболитларда препарат дозасининг <5% мавжуд ва сиқик билан ажралиб чиқади. Левевофлоксацин стереоикемий барқарор ва хирал инверсияга учрамайди.

Чиқарилиши

Левевофлоксацин ичга қабул қилинганда икки в/и юборилгандан кейин плазмадан деярли секин чиқарилади (t_{1/2} - 6 - 8 с). Ассоси бўйраклар орқали чиқарилади (ирилитлан дозанинг >85%).

500 мг доза бир марта юборилгандан кейин левевофлоксациннинг ўртача ҳажмига умумий клиренси t_{1/2} - 1 - 29,2 минута тақдир қилинади.

Вена ичига ва перорал усулда қўлланилганда левевофлоксациннинг фармакокинетикасида аҳамиятли фарқлар мавжуд эмас, бу уларни ўзара алмаштирувигани тасдиқлайди.

Пропорционалииви

Левевофлоксациннинг фармакокинетикаси 50 дан 1000 мг гача дозалар диапазонида пропорционал бўлади.

Ташвимилининг маккус суруллари

Бўйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Бўйрак функцияси бузилиши левевофлоксациннинг фармакокинетикасига таъсир қўрсатади. Бўйрак функцияси пайсаянда, қўйда келтирилган жаҳдада қўрсатилгандек, препаратни бўйраклар орқали чиқарилиши ва бўйракли клиренси пайсаяди, ярим чиқарилиш даври ошади.

500 мг бир марталик доза перорал қабул қилингандан кейин бўйрак функцияси бузилишидаги фармакокинетикаси.

C ₁ [мг/мл/мин]	< 20	20 - 40	50 - 80
C _{12h} [мг/мл/мин]	175	26	57
C _{12h} [%]	35	26	9

Кеска шиддаи пациентлар

Креатинин клиренсиндаги фарқлардан ташқари, ёш ва кеска ёшдаги пациентларда левевофлоксацин фармакокинетикасида сезиларли фарқлар мавжуд эмас.

Жинсий фарқлар

Эркак ва аёл пациентларнинг алоҳида тахлими левевофлоксацин фармакокинетикасида унча аҳамиятли бўлмаган жинсий фарқларни қўрсатган. Мазкур жинсий фарқлар клиник аҳамиятлиги борасида исботлар йўқ.

Фармакодинамикаси

Левевофлоксацин фторхинолонлар синфидagi синтетик антибактериал препаратни ифода этади, офлоксациннинг S (-) энантиомер рацемик фаол моддаси.

Таъсир механизми

Фторхинолонлар гуруҳининг фаол антибактериал воситаси бўлиб, левевофлоксацин ДНК-ДНК-гираза ва топоизомераза IV мажмуасига таъсир қилади.

ОҚИДга нисбатан

Левевофлоксацин бактериял фаоллигининг даражаси зарардоғида максимал концентрацияси (C_{max}) ёки фармакокинетик эгри чизик остидаги майдони (AUC) ва минимал ингибиrowчи концентрация (МИК) ўртасидаги нисбатга боғлиқ.

Резистентлиги механизми

Левевофлоксацин бўлган резистентлиқга II турдаги топоизомеразаларда, ДНК-гираза ва IV топоизомеразаларда ичион-сайтини муайянлаш йўли орқали секин-аста эришилади. Кира ётадиган барьерлар билан тез таъсирланган изотлар йўли ва моддалари хужайралардан қониши каби резистентлигнинг бошқа механизмлари ҳам левевофлоксацинга бўлган сезувчанлиққа таъсир қилиши мумкин.

Левевофлоксацин бошқа фторхинолонлар ўртасида кесувчан резистентлик кузатилади. Умуман олганда, таъсир этиши механизмининг ўзига ҳосилқлари тўғйитли, левевофлоксацин ва антибактериал препаратларнинг бошқа синфлари ўртасида кесувчан резистентлик мавжуд эмас.

Сезувчан микроорганизмлар

Сезувчан микроорганизмлар ва мўтадил сезувчан микроорганизмлар ўртасида, шунингдек мўтадил сезувчан ва резистентли микроорганизмлар ўртасида фарқлаш ўтказиш билан, микробларга қарши препаратларга бўлган сезувчанлигини синовдан ўтказиш бўйича Европа қўмитаси (EUCAST) томонидан левевофлоксацин учун тавсия этилган МИК чегара қийматлари куйидаги МИК ни (мг/л) синовдан ўтказиш жаҳдалида келтирилган.

Микрообларга қарши препаратларга бўлган сезувчанлигини синовдан ўтказиш бўйича Европа қўмитаси (EUCAST) томонидан левевофлоксацин учун тавсия этилган МИК чегара қийматлари (версия 2.0, 01.01.2012 й):

Патоген организм	Сезувчанлиги	Резистентлиги
Энтеробактерия		
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>H. influenzae</i> ^{1,2}	≤1 мг/л	>1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> ¹	≤1 мг/л	>1 мг/л
Микроорганизмларнинг тури билан боғлиқ бўлмаган чегара қийматлари*		
	≤1 мг/л	>2 мг/л

¹ Левевофлоксацин учун чегаравий қийматлар препаратни юқори дозаларини қўллайдиган даволашга тааллуқли.

² Фторхинолонларга нисбатан резистентлиқнинг паст даражаси кузатилиши мумкин (ципрофлоксацин препаратини МИКи 0, 12-0,5 мг/л), бирок, юқори нафас йўлиларининг *H. influenzae* инфекцияларида мазкур резистентлиқнинг клиник аҳамиятлиги борасида исботлар йўқ.

*МИК қийматлари сезувчанлигининг чегара қийматларидан юқори бўлган штаммлар жуда камдан-кам ҳолатларда учрайди, ёки улар ҳақида хали хабар берилмаган. Хар қандай шунга ўхшаш изюлятдан фойдаланб, микробларга қарши препаратларга нисбатан идентификациялаш ва сезувчанли тахлилларини такоррлаш лозим, ва, агар натижа тасдиқланса, изюлятни референс лабораторияга юнатиш керак.

Микрообларга қарши препаратларга бўлган сезувчанлигини синовдан ўтказиш бўйича Европа қўмитаси (EUCAST) томонидан левевофлоксацин учун тавсия этилган МИК чегара қийматлари (версия 2.0, 01.01.2012 й):

*Чегара қийматлари перорал қабул қилиш учун 500 мг х 1 дан 500 мг х 2 гача ва в/и юборилиши учун 500 мг х 1 дан 500 мг х 2 гача қўлланилиши мумкин. Резистентлигини тарқалиши географик жиҳатдан ва вақт ўтиб ўзгариши мумкин (алоҳида турлар учун), маҳаллий резистентлиги бўйича маълумот олиш тавсия этилади, айниқса оғир инфекцияларда даволашда. Маҳаллий резистентлик шу ҳаддар тарқалган бўлиб, препаратни қўллашдан фойдаланиш шундан шубҳа бўлганда, ҳеч бўлмаганда инфекцияларнинг айрим турларида, зарурат туғилганда масаллат олиш учун экспертлар асосидан қарор қилиш лозим. Куйидаги ахборот Европа гармонизациясининг 2012 йил августдан маълумотларини ақс эттиради.

Микроорганизмларнинг одатда сезувчан турлари

Аэроб граммоңиб бактериялар

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus Methicillin-susceptible, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus* gruppasi C, G, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*

Аэроб граммуҳбат бактериялар

Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Haemophilus poly-a-proteus, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri

Анаэроб бактериялар

Peptostreptococcus

Бошқалар

Chlamydia pneumoniae, Chlamydia philippsii, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum

Экстимол орттиқлиги резистентлиқка эга микроорганизмлар

Аэроб граммоңиб бактериялар

Enterococcus faecalis, Метициллин-резистентный Staphylococcus aureus, Коагулазонегатив Staphylococcus spp.

Аэроб граммуҳбат бактериялар

Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Mycobacter tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens

Анаэроб бактериялар

Bacteroides fragilis

Табиии резистентлиқка эга штаммлар

Аэроб граммоңиб бактериялар

Enterococcus faecium

*Метициллин-резистентли S. aureus ҳам эҳтимолнинг катта улуши билан фторхинолонларга, жумладан левевофлоксацинга нисбатан ко-резистентлиқ эга.

Қўлланилиши

Катта ёшли пациентларга куйидаги инфекцияларни даволаш учун:

• ўтир бактериял синусит;

• сурункали бронхитни кўчиши;

• шифокхондан ташқари пневмония;

• тери ва юмшоқ тўғмаларнинг мураккаблашган инфекцияларида қўлланилади.

Одатда маълум инфекцияларни бошловчи давоси сифатида тавсия этиладиган бактерияларга қарши воситаларни қўллаш босқилиғи асосланган тақдирдагина Левоспейни юқорида келтирилган инфекциялар учун қўллаш мумкин.

• пилонефрит ва сидик қўйиқли йўлиларини мураккаблашган инфекциялари;

• сурункали бактериял протастит;

• мураккаблашмаган цистит;

• куйдирининг ўпкали шакли: алоқадан кейин олдини олиш ва даволашда қўлланилади.

Таблеткаларда Левоспейи препараты шунингдек левевофлоксацини вена ичига юқориби билан бошлангич даволаш қўллашда қўйиш аҳамияти кузатишганда даволаш курсини давом этиш учун қўлланилиши мумкин.

Антибактериал воситаларни тегишли қўлланилиши бўйича расмий қўлланмаларига риоя қилиш зарур.

Қўллаш усуллари ва дозалари

Таблеткалар сутада 1 ёки 2 марта ичга қабул қилинади. Дозаси инфекциянинг тури ва оғирлигига, шунингдек гўмолануёчи қўзғатувчиликнинг сезувчанлиғига боғлиқ.

Таблеткаларда Левоспейи препараты шунингдек левевофлоксацини вена ичига юқориби билан бошлангич даволаш ўтказилгандан кейин яхшиланмиш кузатишганда пациентларда даволаш курсини давом этиш учун қўлланилиши мумкин; парентал ва перорал шаклларида биоэквивалентлиги ҳисобга олиб, ҳудди ўша дозани қўллаш мумкин.

Дозалаш

Таблеткаларда Левоспейи препаратыни куйидаги дозаларда қўллаш тавсия этилади:

Бўйраклар функцияси меъёрида бўлган пациентларда дозаланиши (креатинин клиренси > 50 мл/мин)

Қўлланилиши	Суткалик дозаси (касалиқнинг оғирлиғига қараб)	Даволашнинг давомийлиги (касалиқнинг оғирлиғига қараб)
• ўтир бактериял синусит	500 мг сутада 1 марта	10-14 кун
• Шифокхондан келмиш сурункали бронхитнинг кўчиши	500 мг сутада 1 марта	7-10 кун
• Шифокхондан ташқари пневмония	500 мг сутада 1 марта	7-14 кун
• Пилонефрит	500 мг сутада 1 марта	7-10 кун
• Сидик чикаруви йўлиларни мураккаблашган инфекциялари	500 мг сутада 1 марта	7-14 кун
• Мураккаблашган цистит	250 мг сутада 1 марта	3 кун
• Сурункали бактериял протастит	500 мг сутада 1 марта	28 кун
• Тери ва юмшоқ тўғмаларини мураккаблашган инфекциялари	500 мг сутада 1 ёки 2 марта	7-14 кун
• Куйдирининг ўпкали шакли	500 мг сутада 1 марта	8 ҳафта

Пациентларнинг маккус суруллари

Бўйрак функциясига бузилиши (креатинин клиренси ≤ 50 мл/дақиқа)

	Дозалаш режими 500 мг / 24 с	500 мг / 12 с
Креатинин клиренси	Биринчи доза: 500 мг	Биринчи доза: 500 мг
50-20 мл/мин	Кейин: 250 мг дан24 с	Кейин: 250 мг дан12 с
19-10 мл/мин	Кейин: 125 мг дан24 с	Кейин: 125 мг дан12 с
< 10 мл/мин	Кейин: 125 мг дан24 с	Кейин: 125 мг дан12 с
(ё томи числге гемодиализ ва ПАМД) ¹		

¹ Гемодиализдан кейин ёки доимий амбулатор перитонеал диализдан (ДАПД) кейин препаратнинг қўшимча дозаларини киритиш талаб этилмайди.

Жизар функцияси бузилиши

Левевофлоксацин алоҳида аҳамиятсиз даражада метаболланиши ва ассосан бўйраклар орқали чиқарилиши сабаби препаратнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Кеска шиддаи пациентлар

Бўйрак функцияси билан боғлиқ ҳолатлардан ташқари, кеска шиддаи пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди (*"Максус қўрсатмалар"*). Тендентит ва пайларни узилтиш ва "QT оралгини узашли" бўлимига қаранг).

Бошлар шиддаи пациентлар

Левоспейни бошлар ва ўсимрларда қўллаш мумкин эмас.

Қўллаш усули

Плёнка қўбик билан қопланган таблеткалар дозаланишдан, бутунча ютилиши ва етарлича микдордаги суюқлик билан ичишлик керак. Дозаларни таллашда таблеткаларни ажратчи чизиги бўйлаб сўрилиши мумкин. Препаратни овқат пайтида ёки овқатланмишлар оралиғида қабул қилиш мумкин. Левоспейи таблеткаларини темир, чинк тузларини, таркибда мағний ёки алюминий, ёки антагонизм (диданозини) фақат таркибда алюминий ёки мағнийда бугерли моддалар бўлган *дори шакллари* бўлган антацид препаратларни қабул қилишдан 2 соат олдин ёки 2 соатдан кейин қабул қилиш лозим, шунингдек сульфатлар буюрилганди, чунки бунда препарат сўрилишини пасайиши кузатилиши мумкин.

Насоши таъсирлари

Куйида келтирилган маълумот 8300 дан зиёд пациентлар иштирокидagi клиник тадқиқотларга, шунингдек постмаркетинг кузатувларининг тарқибасига асосланган.

Тез-тезлиги куйидаги белгилар ёрдамида аниқланади: *жуда тез-тез* (≥1/100), *тез-тез* (≥1/100, <1/10), *тез-тез эмас* (≥1/1000, <1/100), *кам ҳолларда* (≥1/10000, <1/1000), *жуда кам ҳолларда* (<1/10,000), *номатълум* (маълум маълумотлар асосидa баҳаслаш имкони йўқ).

Хар бир тез-тез курухида ноқўя таъсирлар ҳосиллаш дахласининг каймайб бориш тартибидa таъдид этилган.

Тез-тез (≥1/100, <1/10)

• уйқусизлик;

• бош оғриги, енгил бош айланиши

• диарея, қусиш, кўнгли аяниш

• жўғар ферментлари даражасини ошиши (АЛТ/АСТ, ишқорли фосфатаза, ГГТ)

Тез-тез эмас (≥1/1000, <1/100)

• замбуруғий инфекция, жумладан *Candida* инфекцияси

• патоген резистентлик

• лейкопения, зозинофилия

• анорексия, хавотир, юқори қўзғалувчанлиги, онг қалшқили ҳолати

• уйқучанлик, тремор, дисгевзия (таъми сезишни бузилиши)

• бош айланиши

• қоринда сиқилиш

• конафаси оғриқ, диспепсия, метеоризм, кабиязт

• қонда битирубин даражасини ошиши

• тошма, қичкичиш, ўшакеми, гипергидроз (тери реакциялари препаратнинг биринчи дозаси юборилгандан кейин ҳам пайдо бўлиши мумкин)

• артралгия, миалгия

• қонда креатинин даражасини ошиши

• астеня

Кам ҳолларда (≥1/10000, <1/1000)

• тромбцитопения, нейтропения

ЛЕВОСПЕЙ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

«ОДОБРЕНО»
ГНП «Государственный центр экспертизы
стандартизации лекарственных средств,
изделий медицинского назначения
и медицинской техники»
Агентства по развитию фармацевтической
отрасли при Министерстве здравоохранения
Республики Узбекистан
№15 от 16.08.2021 г.

Торговое название препарата: Левоспей

Действующее вещество (МНН): левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: левофлоксацин гемигидрат 512,46 мг (эквивалентно левофлоксацину 500,00 мг)

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат, вода очищенная*

состав пленочной оболочки: суспензия для покрытия** (гипрометеллоза, FD&C голубой #2/индigo кармина эпиглюциновый лак (Е-132), FD&C желтый #6/солнечный азод желтый алюминировый лак (Е-110), железа оксид красный (Е-172), полиметакрилат, титана диоксид (Е-171)), железа оксид желтый (Е-172), этанол 96%, вода очищенная*

* растворители, используемые в грануляции и в процессе нанесения покрытий; испаряются во время процесса, и не присутствуют в конечном продукте.
** среда для покрытия представляет собой запатентованную смесь.

Описание: оранжевые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения.

Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны. Левоспей.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Всасывание

При пероральном приеме левофлоксацин всасывается быстро и почти полностью, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность составляет 99-100%.

Прим пищи не оказывает значительного эффекта на всасывание левофлоксацина.

Равновесная концентрация препарата достигается в течение 48 ч после приема 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

Распределение

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

Средний объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после приема однократной и повторной дозы 500 мг, что указывает на обширное распределение в тканях организма.

Проникновение в *потоки и жидкости организма*

Было показано, что левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги, ткань легких, кожу (интерстициальная жидкость), ткань простаты и мочу. Однако левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация

Левофлоксацин метаболизируется незначительно, метаболитами являются деметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. Данные метаболиты содержат <5% дозы препарата и выделяются с мочой. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После приема левофлоксацина внутрь или в/в введения препарат относительно медленно выводится из плазмы (t_{1/2} – 6-8 ч). Выводится с мочой почками (>95% введенной дозы).

Средний кажущийся общий клиренс левофлоксацина после введения однократной дозы 500 мг составил 175 ± 29,2 мл/мин.

Не существует значительных различий в фармакокинетике левофлоксацина при внутривенном и пероральном способе применения, что подтверждает их взаимозаменяемость.

Линейность

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушенной функцией почек

На фармакокинетике левофлоксацина оказывает влияние нарушение функции почек. При снижении функции почек снижается выведение препарата почками и почечный клиренс, увеличивается период полувыведения, как показано в неперенесенной таблице.

Фармакокинетика при нарушении функции почек после перорального приема однократной дозы 500 мг

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

Пациенты пожилого возраста

Не существует значительных отличий в фармакокинетике левофлоксацина у пациентов молодого и пожилого возраста, кроме связанных с различиями в клиренсе креатинина.

Полыеые различия

Отдельный анализ пациентов мужского и женского пола показал наличие очень незначительных половых различий в фармакокинетике левофлоксацина. Нет доказательств того, что данные половые различия обладают клинической значимостью.

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Являясь бактерициальным средством группы фторхинолонов, левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гираза и топоизомеразу IV.

Соотношение ФК/ФД

Степень бактерицидной активности левофлоксацина зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке (C_{max}) или площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК).

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину приобретается постепенно путем мутации сайта-мишени в топоизомеразе II типа, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Прочие механизмы резистентности, такие как барьеры проницаемости (часто у *Pseudomonas aeruginosa*) и отток веществ из клетки также могут влиять на восприимчивость к левофлоксацину.

Наблюдается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Из-за особенностей механизма действия, в целом, не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных препаратов.

Получение и разрыв сухожилий

Рекомендованный Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) пограничные значения МИК для левофлоксацина, с проведением различий между чувствительными микроорганизмами и умеренно чувствительными, а также между умеренно чувствительными и резистентными микроорганизмами, представлены ниже в таблице для тестирования на МИК (мг/мл).

Рекомендованные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам клинические пограничные значения МИК для левофлоксацина (версия 2.0, 01.01.2012 г.):

Патогенный организм	Чувствительность	Резистентность
Энтеробактерии spp.	<1 мг/л	>2 мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	<1 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	<1 мг/л	>2 мг/л
<i>Staphylococcus</i> spp.	<1 мг/л	>2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i>	<2 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	<1 мг/л	>2 мг/л
<i>H. influenzae</i> 1-2	<1 мг/л	>1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> 1	<1 мг/л	>1 мг/л

Пограничные значения, не связанные с видом микроорганизмов*

<1 мг/л	>2 мг/л
---------	---------

*Пограничные значения для левофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз препарата.

Может наблюдаться низкий уровень резистентности к фторхинолонам (МИК препарата фторхинолон 0,12-0,5 мг/л), однако нет доказательств того, что данная резистентность имеет клиническую значимость при инфекциях дыхательных путей *H. influenzae*.

Штаммы, у которых значения МИК выше пограничных значений чувствительности встречаются очень редко, или о них еще не сообщалось. Анализ на идентификацию и чувствительности к антимикробным препаратам с использованием любого подобного изолята следует повторить, и если результат подтверждается, нужно отправить isolate в референс лабораторию. Пока не будут получены данные по клиническому ответу для подтвержденных изолятов с МИК выше уровня пограничных значений резистентности в настоящей момент, такие изоляты должны считаться резистентными.

Пограничные значения применимы для дозы 500 мг x 1 до 500 мг x 2 для длительного приема и 500 мг x 1 до 500 мг x 2 для в/в введения.

Распространение резистентности может варьироваться географически и с течением времени (для отдельных видов), животных, растений и микроорганизмов по локальной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за советом эксперта, если локальная резистентность настолько распространена, что ставится под сомнение польза от применения препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекций.

Следующая информация отражает данные Европейской гармонизации от августа 2012.

Обычно восприимчивые виды микроорганизмов

Аэробные грамотрицательные бактерии

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* Methicillin-susceptible, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* группа C и *G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

Аэробные грамположительные бактерии

Eikenella corrodens, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella para-influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*

Анаэробные бактерии

Peptostreptococcus

Прочие

Chlamydia pneumoniae, *Chlamydiaophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Erythrasma urealyticum*

Микроорганизмы, у которых возможна приобретённая резистентность

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecalis, Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, Коагулазонегативный *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

Штаммы, обладающие природной резистентностью

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecium

*Метициллин-резистентный *S. aureus* с большой долей вероятности также обладает ко-резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

Показания к применению

Взрослые пациенты для лечения следующих инфекций:

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

Для вышеперечисленных инфекций Левоспей следует применять только в тех случаях, когда обоснована невозможность использования антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения стартовой терапии данных инфекций.

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

Препарат Левоспей в таблетках также может применяться для продолжения курса лечения у пациентов, у которых наблюдалось улучшение после проведения стартовой терапии с введением левофлоксацина внутривенно, учитывая биоэквивалентность парентеральной и пероральной форм, можно использовать ту же дозировку.

Дозировка

Препарат Левоспей в таблетках рекомендуется к применению в следующих дозах:
Дозировка у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина> 50 мл/мин)

Показание к применению	Суточная доза (в зависимости от тяжести заболевания)	Продолжительность лечения (в зависимости от тяжести заболевания)
Острый бактериальный синусит	500 мг 1 раз в сутки	10 - 14 дней
Обострение хронического бронхита	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Бактериальная пневмония	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней
Внебольничная пневмония	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7 - 14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
Несложненный цистит	500 мг 1 раз в сутки	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней
Легочная форма сибирской язвы	500 мг 1 раз в сутки	6 недель

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

	Режим дозирования 500 мг / 24 ч	500 мг / 12 ч
Клиренс креатинина 50-20 мл/мин	Первая доза: 500 мг Затем: по 250 мг/24 ч	Первая доза: 500 мг Затем: по 250 мг/12 ч
10-10 мл/мин	Затем: по 125 мг/24 ч	Затем: по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин	Затем: по 125 мг/24 ч	Затем: по 125 мг/24 ч

*После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз препарата.

Нарушения функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста, кроме случаев, связанных с функцией почек (см. «Особые указания»): «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT».

Пациенты детского возраста

Левоспей противопоказан к применению у детей и подростков.

Способ применения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. При подборе доз таблетки можно разламывать по раздвоенной линии. Препарат можно принимать во время еды или между приемами пищи.

Левоспей в таблетках следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо дидазона (только лекарственные формы дидазона, содержащие буферные вещества с соединениями алюминия или магния), а также назначения сульфата, так как при этом может наблюдаться снижение всасывания препарата.

Побочные действия

Приведенная ниже информация основана на данных клинических исследований с участием более чем 8300 пациентов, а также на опыте постмаркетингового наблюдения.

Частота определяется при помощи следующих обозначений: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/10, <1/10), *не часто* (≥1/10,000, <1/100), *редко* (≥1/10,000, <1/1,000), *очень редко* (<1/10,000), *не известно* (не может быть оценено исходя из имеющихся данных).

В каждой группе частоты побочные действия представлены в порядке убывания степени серьезности.

Часто (≥1/100, <1/10)

- бессонница;
- головная боль, легкое головокружение
- диарея, рвота, тошнота
- повышение уровня лактатамических ферментов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ)
- неизвестно (≥1/100, <1/100)

- грибковая инфекция, включая инфекцию *Candida*
- патогенная резистентность
- лейкопения, эозинофилия
- анорексия, беспокойство, повышенная возбудимость, состояние спутанности сознания
- сонливость, тремор, дисгевзия (нарушение вкусовосприятия)
- головокружение
- одышка
- боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор
- повышение уровня билирубина в крови
- сыпь, зуд, крапивница, гиперидроз (кожные реакции могут возникать даже после введения первой дозы препарата)
- аритмия, миалгия
- повышение уровня креатинина в крови
- астения

Редко (≥1/1000, <1/100)

- тромбоцитопения, нейтропения
- ангioneвротический отек, гиперчувствительность
- оплодотворения, в особенности у пациентов с диабетом
- психотические реакции (например, галлюцинациями, паранойей)
- депрессия, агитация
- необычные сновидения, ночные кошмары
- конвульсии, парестезия
- зрительные нарушения, такие как нечеткость зрения
- тиннитус
- тахикардия, учащенное сердцебиение
- иперпигментация
- заболевания сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия)
- мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, больных миастенией
- гравис

Острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита)

Пирексия (лихорадка)

Частота неизвестна

- анафилактический, агранулоцитоз, гемолитический анафилаксия
- анафилактический шок, анафилактический шок (анафилактические и анафилактические реакции могут возникать даже после введения первой дозы препарата)
- гипергликемия, гипогликемическая кома
- психотические реакции, в том числе, представляющие опасность для самого пациента, включая суицидальное мышление или попытку суицида
- периферическая сенсорная нейлопатия, периферическая сенсомоторная нейлопатия, паросмия, включая аносмию, дискиснезия, экстрапирамидное расстройство, агевзия (потеря вкуса), обмороч, доброкачественная внутричерепная гипертензия
- временная потеря зрения, уевит
- потери слуха, нарушение слуха
- желудочковая тахикардия, которая может привести к остановке сердца
- желудочковая аритмия и двунарушенная желудочковая тахикардия (наблюдается на ЭКГ у пациентов, имеющих факторы риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT на ЭКГ
- бронхоспазм, аллергический пневмонит
- геморрагическая диарея, в очень редких случаях может указывать на энтероколит, включая псевдомембранозный колит, панкреатит
- желтуха и тяжелое повреждение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом, особенно, у пациентов при наличии основного заболевания с тяжелым течением, гепатит
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фоточувствительные реакции, лейкоцитоклинический васкулит, стоматит (кожные реакции могут возникать даже после введения первой дозы препарата)
- пирексия (лихорадка)

Другие побочные реакции, выявляемые при приеме фторхинолонов:

- приступы порфирии у пациентов с порфирией
- Сообщение о побочных реакциях, выявляемых при приеме фторхинолонов

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях в постмаркетинговый период применения лекарственного средства. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через национальную систему отчетности.

Противопоказания

- пациенты с гиперчувствительностью к левофлоксацину или другим хинолонам, а также прочим вспомогательным веществам;
- пациенты с эпилепсией;
- пациенты, имеющие в анамнезе заболевания сухожилий, связанные с применением фторхинолонов;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации.

Лекарственные взаимодействия

Лекарства других лекарственных средств на препарат Левоспей

Соли железа, цинка, антацидных средств, содержащие магний или алюминий, дидазона

Всасывание левофлоксацина значительно снижается при применении одновременно с препаратом Левоспей в таблетках солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо дидазона (только формы дидазона, содержащие буферные вещества с алюмином или магнием). Одновременное применение фторхинолонов и гиповитаминовых препаратов, имеющих в своем составе цинк, снижает их всасывание. Рекомендуется не принимать препараты, содержащие цинк или трехвалентные катионы, такие как соли железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо дидазона (применяемо только к противоязвенным препаратам, содержащим буферные вещества с алюмином или магнием) за 2 часа до и после приема таблеток Левоспей. Было показано, что соли кальция оказывали минимальное влияние на всасывание левофлоксацина после перорального приема.

Сульфаты

Биодоступность препарата Левоспей в таблетках значительно снижается при применении его одновременно с сульфатами. Если пациенту необходимо принимать и сульфат, и Левоспей, лучше всего принимать сульфат через 2 часа после приема препарата Левоспей в таблетках.

Феофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные препараты

В ходе клинического исследования не было обнаружено фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина и теофилина. Однако может наблюдаться значительное снижение порога антипептической готовности при одновременном применении хинолонов и теофилина, нстероидных противовоспалительных препаратов или других лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности.

Концентрации левофлоксацина были приблизительно на 13% выше в присутствии фенбуфена, чем при приеме только левофлоксацина.

Пробенецид и Циметидин

Пробенецид и Циметидин оказывали статистически значимый эффект на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижался при применении препаратов циметидин (24%) и пробенецид (34%). Это объясняется тем, что оба лекарственных препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако при применении в дозах, использованных в ходе исследования, маловероятно, что статистически значимые кинетические различия будут обладать клинической значимостью.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Прочая важная информация

Исследования клинической фармакологии показали, что применение данного препарата вместе со следующими лекарственными средствами не оказывало никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина, включая карбонат кальция, цитрат, глицинат, дигидрат, циметидин (24%) и пробенецид (34%). Это объясняется тем, что оба лекарственных препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако при применении в дозах, использованных в ходе исследования, маловероятно, что статистически значимые кинетические различия будут обладать клинической значимостью.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Прочая важная информация

Исследования клинической фармакологии показали, что применение данного препарата вместе со следующими лекарственными средствами не оказывало никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина, включая карбонат кальция, цитрат, глицинат, дигидрат, циметидин (24%) и пробенецид (34%). Это объясняется тем, что оба лекарственных препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако при применении в дозах, использованных в ходе исследования, маловероятно, что статистически значимые кинетические различия будут обладать клинической значимостью.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Левофлоксацин не следует применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцев