

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

E.M.Ağayev

20 iyun 2024-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

LEVOFLOKSASİN 500 mq/100 ml infuziya üçün məhlul
LEVOFLOXACIN

Tərkibi

Təsiredici maddə: 100 ml məhlulun tərkibində 500 mq levofloksasin hemihidrat (100% quru maddə

hesabı ilə) vardır.

Köməkçi maddələr: natrium xlorid, dinatrium edetat, durulaşdırılmış xlorid turşusu, natrium hidroksid,

inyeksiya üçün su.

Təsviri

Sarımtıl rəngdən yaşılımtıl-sarı rəngə qədər şəffaf mayedir.

Nəzəri osmolyarlığı – 300 mosmol/l.

Farmakoterapevtik qrupu

Xinolonlar qrupundan olan antibakterial vasitə. Flüorxinolonlar.

ATC kodu: J01MA12.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Levofloksasin flüorxinolonlar qrupundan olan sintetik antibakterial vasitə olub ofloksasin dərman maddəsinin rasemik qarışığının S-enantiomeridir.

Təsir mexanizmi

Flüorxinolonlar qrupundan olan antibakterial vasitə kimi levofloksasin DNT-DNT-giraza və topoizomeraza IV kompleksinə təsir göstərir.

Farmakokinetika/farmakodinamika nisbəti

Levofloksasinin bakterial aktivlik dərəcəsi qan plazmasındakı maksimal konsentrasiya nisbətindən (C_{max}) və ya farmakokinetik əyri altındakı sahədən (AUC) və minimal inhibəedici (ləngidici) konsentrisiyadan (MİK) asılıdır.

Rezistentlik mexanizmi

Rezistentliyin əsas mexanizmi gyr-A genində baş verən mutasiyanın nəticəsidir. In-vitro şəraitdə levofloksasin və digər flüorxinolonlar arasında çarpaz rezistentlik mövcuddur.

Təsir mexanizmi sayəsində adətən levofloksasinlə digər növ antibakterial vasitələr arasında çarpaz rezistentlik mövcud deyildir.

Limit göstəricilər

Levofloksasin üçün antimikrob həssaslığının yoxlanması üzrə Avropa Komitəsi (EUCAST)

tərəfindən tövsiyə olunan və həssas mikroorqanizmləri aralıq həssas orqanizmlərdən və aralıq həssas orqanizmləri rezistent orqanizmlərdən ayırd edən MİK-in limit göstəriciləri aşağıdakı MİK (mq/1) sınağı cədvəlində göstərilmişdir.

Cədvəl 1. Levofloksasin üçün MİK EUCAST klinik limit göstəricisi (20.06.2006):

Patogen	Həssas	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 mq/1	> 1 mq/1
Növdən asılı olmayan limit göstəriciləri ³	≤ 1 mq/1	> 2 mq/1

¹Həssas və aralıq həssas (zəif rezistent) ştamları arasındakı MİK-in limit göstəriciləri bu mikroorqanizmin yabani (vəhşi) ştamlarının artmasının qarşısını almaq üçün 1-dən 2-yə qədər artırılmışdır ki, bu da qeyd edilən parametrin dəyişən olduğunu nümayiş etdirir. Limit göstəricilər yüksək dozalarla müalicəyə aiddir.

²Həssas və aralıq-həssas (zəif rezistent) ştamlar arasındakı MİK-in limit göstəricilərindən yuxarı göstəricilərə malik ştamlara çox nadir hallarda rast gəlinir və ya onlar haqqında ümumiyyətlə məlumat verilmir. İstənilən belə izolyatda mikrob əleyhinə həssaslıq və identifikasiya testlərini təkrarlamaq lazımdır, əgər nəticə təsdiqlənsə, onda izolyat referens-laboratoriyaya göndərilməlidir.

³MİK-in növdən asılı olmayan limit göstəriciləri əsasən farmakokinetika/farmakodinamika göstəricilərinə əsasən əldə edilmişdir. Onlar müəyyən növlərin MİK-nin paylanmasıdan asılı deyildir və limit göstəriciləri təyin edilməmiş konkret növ üçün istifadə edilmişdir. Bundan həssaslığın yoxlanılması tövsiyə olunmayan növlərdə və ya şübhəli növlərdə (*Enterococcus*, *Neisseria*, qram-mənfi anaeroblar) kifayət qədər sübutlar mövcud olmadıqda istifadə olunmur

Ayrı-ayrı növlər üçün rezistentliyin yayılması coğrafi və zaman baxımından dəyişən ola bilər, buna görə də xüsusən ağır infeksiyaların müalicəsi zamanı rezistentlik barədə lokal informasiya əldə etmək daha məqsəduyğundur. Rezistentliyin geniş yayıldığı hallarda preparatın bəzi növ infeksiyaların müalicəsində effektiv olduğunu şübhə altına düşərsə, məsləhət üçün müvafiq mütəxəssislərə müraciət etmək tövsiyə olunur.

Adi həssas növlər

Aerob qrammüsbət bakteriyalar

Staphylococcus aureus metisillin-həssas, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, qrup C i G. *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Aerob qrammənfi bakteriyalar

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

Anaerob bakteriyalar

Peptostreptococcus.

Digər

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

Qazanılmış (ikincili) rezistentliyi problemlili olan növlər

Aerob qrammüsbət bakteriyalar

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* metisillinə-rezistent*, koagulaza neqativ *Staphylococcus spp.*

Aerob qrammənfi bakteriyalar

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

Anaerob bakteriyalar

Bacteroides fragilis

Əhəmiyyətli rezistent şamlar
Aerob qrammüsbət bakteriyalar
Enterococcus faecium

* - metisilinə davamlı *Staphylococcus aureus*, levofloksasin də daxil olmaqla flüorxinolonlara qarşı rezistentlik göstərə bilər.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Venadaxili yeridilmədən və peroral qəbuldan sonra levofloksasinin farmakokinetikasında əsaslı fərq yoxdur.

Gündə 500 mq-dan bir və ya iki dəfə dozalanma rejimində tarazlıq vəziyyəti 48 saat ərzində əldə edilir.

Paylanması

Levofloksasinin təqribən 30-40%-i plazma zülalları ilə birləşir.

Levofloksasinin orta paylanma həcmi 500 mq dozanın birdəfəlik və təkrar qəbulundan sonra təqribən 100 litr təşkil edir ki, bu da levofloksasinin insan orqanizminin orqan və toxumalarına yaxşı nüfuz etdiyini göstərir.

Paylanması

Levofloksasin bronxların selikli qişasına, alveolyar epitelin mayesinə, alveolyar makrofaqlara, ağciyər toxumasına, dəriyə (qovuqların möhtəviyyətinə), prostat vəzin toxumasına və sidiyə keçmək qabiliyyətinə malikdir. Lakin levofloksasin onurğa beyni mayesinə çətin keçir.

Biotransformasiyası

Levofloksasin çox az dərəcədə metabolizə uğrayır, onun metabolitləri dismetil-levofloksasin və levofloksasin N-oksiddir. Bu metabolitlər sidiklə xaric olan preparatın 5%-dən azını təşkil edir ki, onlar da sidiklə xaric olurlar. Levofloksasin stereokimyəvi stabildir və xiral strukturların inversiyasına məruz qalmır.

Xaric olması

Peroral və venadaxili istifadə edildikdən sonra levofloksasin qan plazmasından nisbətən ləng xaric olur (yarım-xaric olma dövrü 6-8 saat təşkil edir). Xaric olunması, adətən, böyrəklər vasitəsilədir (yeridilən dozanın 85%-i). Qəbul olunmuş 500 mq birdəfəlik dozadan sonra levofloksasinin ümumi bədən klirensi təqribən 175±29,2 ml/dəq təşkil etmişdir

Peroral və vena daxilinə istifadə edildikdən sonra levofloksasinin farmakokinetikasında əhəmiyyətli fərq olmur ki, bu da bu yolların qarşılıqlı əvəzlənməsinin (peroral və venadaxili) mümkünlüyünü sübut edir.

Xəttilik

50-dən 1000 mq doza diapazonunda levofloksasinin farmakokinetikası xəttidir.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə

Böyrək çatışmazlığı Levofloksasinin farmakokinetikasına təsir göstərir. Böyrəklərin funksiyası zəiflədikdə böyrəklərdən xaric olması və klirensi azalır, yarım-xaric olma dövrü isə cədvəldə göstəriləndi kimi uzanır.

Cədvəl 2.

Kreatinin klirensi (ml/dəq)	<20	20-49	50-80
Böyrək klirensi (ml/dəq)	13	26	57
Yarım-xaric olma dövrü (saat)	35	27	9

Ahıl yaşlı xəstələrdə

Kreatinin klirensi ilə əlaqədar olan hallar istisna olmaqla cavan və ahıl yaşlı xəstələrdə levofloksasinin farmakokinetikasında əhəmiyyət kəsb edən fərq yoxdur.

Cins fərqi

Qadın və kişi xəstələrdə aparılan analizlər göstərmişdir ki, cinsdən asılı olaraq levofloksasinin farmakokinetikası bir qədər fərqlənir. Cins fərqi klinik əhəmiyyət kəsb etməsinə dair sübutlar yoxdur.

İstifadəsinə göstərişlər

Levofloksasinə həssas mikroorqanizmlərin böyüklərdə törətdiyi bakterial iltihabi proseslərin müalicəsi məqsədilə istifadə olunur:

- Xəstəxanadankənar pnevmoniya;
- dəri və yumşaq toxumaların ağırlaşmış infeksiyaları, (yuxarıda qeyd olunan infeksiyalar üçün Levofloksasini yalnız o halda istifadə etmək lazımdır ki, adətən ilkin müalicə üçün təyin edilən digər antibakterial preparatlar məqsədəuyğun hesab olunmasın və ya mümkün olmasın);
- kəskin pielonefrit, sidik yollarının ağırlaşmış infeksiyaları;
- xroniki bakterial prostatit.

Antibakterial vasitənin rəasional istifadəsi üzrə rəsmi tövsiyələri nəzərə almaq lazımdır.

Əks göstərişlər

Levofloksasinə və ya digər xinolonlara qarşı həssaslığın yüksəlməsi, epilepsiya, xinolonların istifadəsindən sonra vətərlərdə yanaşı reaksiyalar, uşaq yaşları (18 yaşa qədər), hamiləlik dövrü və döşlə qidalandırma.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Keçmişdə xinolonlar və ya flüorxinolonlar istifadə edərkən ciddi əlavə reaksiyalar yaranmış pasiyentlərdə dərman preparatının yenidən istifadəsindən qaçınmaq lazımdır. Bu cür pasiyentlərin levofloksasinlə müalicəsinə yalnız alternativ müalicə variantları olmadıqda və fayda/risk nisbəti diqqətlə qiymətləndirildikdən sonra başlamaq lazımdır.

Rezistent riski

Metisillin-rezistent *S. aureus* (MRSA) üçün flüorxinolonlara, o cümlədən levofloksasinə yanaşı-rezistentlik ehtimalı çox yüksəkdir. Bununla əlaqədar olaraq, levofloksasinə həssaslığı təsdiq olunan hallar istisna olmaqla, törədici məlum MRSA olan və ya ona şübhə olan infeksiyaların müalicəsində levofloksasin tövsiyə olunmur.

E.coli patogenlərinin (sidikçıxarıcı yolların infeksiyalarının ən çox yayılmış törədici) flüorxinolonlara qarşı rezistentliyi ölkədən ölkəyə dəyişir. Preparatı təyin edərkən *E.coli*-nin flüorxinolonlara yerli yayılmış rezistentliyi nəzərə alınmalıdır.

Uzunmüddətli, əmək qabiliyyətinə təsir edən və potensial geri dönməyən ciddi əlavə təsirlər

Çox nadir hallarda, yaşından və risk faktorlarının mövcudluğundan asılı olmayaraq, xinolonlar və flüorxinolonlarla müalicə olunan pasiyentlərdə, uzun müddətli (bir neçə ay və ya bir neçə il ərzində) əmək qabiliyyətini aşağı salan və bədənin müxtəlif sistemlərinə, bəzən isə eyni vaxtda bir neçə sistemlərinə (skelet-əzələ sistemi, sinir sistemi, psixi və duyğu orqanları) təsir edən, potensial geri dönməyən ciddi mənfi reaksiyaların yaranması barədə məlumat verilmişdir. Hər hansı ciddi əlavə reaksiyaların ilk əlamətləri və ya simptomları müşahidə edildiyi halda dərhal levofloksasinin istifadəsini dayandırmaq və həkimə müraciət etmək lazımdır.

Yeridilmə müddəti

Levofloksasinin 250 mq İnfuziya üçün məhlulunun məsləhət görülən yeridilmə müddəti 30 dəq. 500 mq üçün isə 60 dəq təşkil edir. Məlumdur ki, ofloksasinin infuziyası zamanı taxikardiya və arterial təzyiqin enməsi inkişaf edə bilər. Nadir hallarda arterial təzyiqin kəskin azalması səbəbindən ürək-damar çatışmazlığı inkişaf edə bilər. Əgər arterial təzyiqin əhəmiyyət kəsb edən enməsi levofloksasinin (ofloksasinin L-izomeri) infuziyası zamanı baş verərsə, onun yeridilməsi dərhal dayandırılmalıdır.

Pəhrizində natriumun istifadəsinə nəzarət olunan xəstələrə təyin edildikdə natriumun miqdarını nəzərə almaq lazımdır.

Tendinit və vətərin qopması

Levofloksasin də daxil olmaqla, xinolonların istifadəsi zamanı tendinit və vətərlərin yırtılması, eləcə də, Axilles vətərinin yırtılması müşahidə olunmuşdur və bu ikitərəfli ola bilər. Həmin arzuolunmaz təsir levofloksasinlə müalicəyə başladıqdan sonra 48 saat ərzində baş verə bilər. Levofloksasinin gün ərzində 1000 mq dozasını istifadə edən pasiyentlərdə bu ağırlaşmaların

terapiyanın bitməsindən bir neçə ay sonra da davam etməsi barədə məlumatlar bildirilmişdir. Tendinit və vətər yırtılmasının yaranma riski yaşlılarda, böyrək funksiyaları pozulmuş pasiyentlərdə, orqan transplantasiyası həyata keçirilən pasiyentlərdə, eləcə də, levofloksasinlə eyni vaxtda kortikosteroidlər qəbul edən xəstələrdə artır. Levofloksasinlə eyni vaxtda kortikosteroidlərin istifadəsindən qaçınılmalıdır.

Tendinitin ilkin əlamətlərinin (məsələn, ağırlı şişkinlik, iltihab) müşahidəsi zamanı müalicə dayandırılmalı, alternativ müalicə düşünülməli və zədələnmiş ətraflar üçün müvafiq müalicə başlanmalıdır (məsələn İmmobilizasiyanı təmin etməklə). Tendinopatiya əlamətləri inkişaf edərsə, kortikosteroidlərdən istifadə edilməməlidir.

Clostridium difficile tərəfindən törənən xəstəliklər

Levofloksasinlə müalicə dövründə və ya müalicədən sonra (habelə, müalicədən sonra bir neçə həftə ərzində) diareya, xüsusilə ağır dərəcəli, davamlı və/və ya qanla qarışıq diareya baş verir və bu *Clostridium difficile* tərəfindən törədilən xəstəliyin simptomu ola bilər. Əgər psevdomembranoz kolitə şübhə olarsa, dərhal preparatın infuziyası dayandırılmalı, ləngimədən dəstəkləyici vasitələr təyin edilməli və spesifik müalicə aparılmalıdır (məsələn, peroral vankomisin). Belə klinik vəziyyətlərdə bağırsaqların hərəkəti fəaliyyətini ləngidən vasitələrin istifadəsi əks göstərişdir.

Qıcolmaya meyilli olan xəstələr

Anamnezində epilepsiyası olan xəstələrə levofloksasin infuziyası əks göstərişdir. Digər xinolonlar kimi bu preparat da qıcolmaya meyilli olan, mərkəzi sinir sisteminin zədələnmələri, fenbufen, qeyri-steroid iltihabəleyhinə maddələr, qıcolma hazırlığını artıran teofillin kimi preparatlar istifadəsini edən xəstələrdə ehtiyatla tətbiq olunmalıdır. Qıcolma meydana çıxan hallarda levofloksasinin istifadəsini dayandırılmalıdır.

Qlükozo-6-fosfatdehidrogenaza defisiti olan xəstələrdə

Qlükozo-6-fosfatdehidrogenazanın aktivliyinin latent və ya aşkar defekti olan xəstələr xinolon qrupu preparatları ilə müalicə zamanı hemolitik reaksiyalara meyilli ola bilərlər və buna görə də onlarda levofloksasin ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr

Levofloksasin əsasən böyrəklər vasitəsilə xaric olduğundan böyrəklərin funksional çatışmazlığı olan xəstələrdə doza korreksiya olunmalıdır.

Yüksək həssaslıq reaksiyası

İlkin doza qəbul edildikdə levofloksasin ciddi yüksək həssaslıq reaksiyası (angionevrotik ödem, anafilaktik şok) törədə bilər. Belə hallarda dərhal müalicə dayandırılmalı və həkimə müraciət etmək lazımdır.

Dərinin ağır dərəcəli əlavə təsirləri

Levofloksasinlə müalicə zamanı həyat üçün təhlükəli toksiki epidermal nekroliz (tibbdə Layell sindromu kimi məlumdur), Stivens-Conson sindromu, eozinofiliya və sistem əlamətləri ilə medikamentoz dəri səpgiləri (DRESS sindromu) kimi ağır bullyoz dəri reaksiyalarının müşahidə edilməsi barədə məlumatlar verilmişdir. Levofloksasin təyin edilərkən pasiyentlər şiddətli dəri reaksiyalarının əlamətləri və simptomları barədə məlumatlandırılmalıdırlar. Bu reaksiyaları göstərən əlamətlər və simptomların yaranması hallarında levofloksasinin istifadəsini dərhal dayandırılmalı və alternativ müalicə nəzərdən keçirilməlidir.

Levofloksasinlə müalicə zamanı pasiyentdə həyat üçün təhlükəli toksiki epidermal nekroliz (tibbdə Layell sindromu kimi məlumdur), Stivens-Conson sindromu, eozinofiliya və sistem əlamətləri ilə medikamentoz dəri səpgiləri (DRESS sindromu) kimi ağır dəri reaksiyaları baş verərsə, həmin pasiyentlərə heç bir halda təkrar olaraq levofloksasin təyin edilməməlidir.

Disqlikemiya

Bütün xinolonlarla olduğu kimi, levofloksasinin, adətən diabet xəstələrində peroral hipoglikemik vasitələr (məsələn, qlibenklamid) və ya insulinlə eyni vaxtda istifadəsi zamanı hipoglikemiya və hiperqlikemiya daxil olmaqla qanda qlükozanın miqdarının dəyişməsi halları qeydə alınmışdır. Hipoglikemik koma halları barədə məlumatlar bildirilmişdir. Diabet xəstələrində qanda qlükozanın konsentrasiyasına diqqətli nəzarət edilməsi tövsiyə olunur.

Fotosensibilizasiyanın profilaktikası

Levofloksasinin istifadəsi zamanı fotosensibilizasiyanın meydana çıxması haqqında məlumatlar

vardır. Ondan çəkinmək məqsədilə lazım olmayan hallarda levofloksasin istifadəsi dayandırıldıqdan sonra 48 saat ərzində güclü günəş şüalarının və ya süni ultrabənövşəyi şüalanmanın təsirinə (süni ultrabənövşəyi şüalanma lampaları, solyarlər də daxil olmaqla) məruz qalmamaq lazımdır.

K vitamininin antaqonistlərini istifadə edən xəstələr

Levofloksasinlə eyni vaxtda K vitamininin antaqonistini (məsələn, varfarin) qəbul edən pasiyentlərdə qanın laxtalanma göstəricilərində (protrombin müddəti/beynəlxalq normallaşdırılmış nisbət) mümkün artım və/və ya hemorragik ağırlaşmaların artması səbəbindən, həmin maddələrin yanaşı istifadəsi zamanı qanın laxtalanma göstəricilərinə nəzarət edilməlidir .

Psixotik reaksiyalar

Levofloksasin də daxil olmaqla xinolonları qəbul edən xəstələrdə psixotik reaksiyalar barədə məlumatlar vardır. Bəzən Levofloksasinin ilkin dozəsindən sonra çox nadir hallarda həmin reaksiyalar intihar düşüncələri və özünü məhv edən davranışlara qədər progressivləşmişdir. Xəstədə bu reaksiya meydana çıxan hallarda levofloksasinin istifadəsi dayandırılmalı və müvafiq tədbirlər görülməlidir. Psixotik pozğunluqları olan və ya anamnezində psixi xəstəlikləri olan xəstələrdə levofloksasin ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

QT intervalının uzanması

QT intervalının uzanmasının məlum risk faktorları olan aşağıdakı xəstələrdə Levofloksasin də daxil olmaqla flüorxinolonların istifadəsinə ehtiyatla yanaşmaq lazımdır:

- QT intervalının anadangəlmə uzanma sindromu

QT intervalını uzatma qabiliyyətinə malik olan dərman maddələrinin yanaşı istifadəsi (məsələn, IA və III sinif antiaritmik vasitələr, trisiklik antidepressantlar, makrolidlər)

- Korrektə olunmamış elektrolit disbalansı (məsələn, hipokaliemiya, hipomaqniemiya)

- Ürək xəstəlikləri (ürək çatışmazlığı, miokard infarktı, bradikardiya)

Ahıl yaşlı xəstələr və qadınlar QT intervalını uzadan preparatların təsirinə daha həssasdırlar. Buna görə də levofloksasin də daxil olmaqla flüorxinolonları bu qrup xəstələrə ehtiyatla təyin etmək lazımdır.

Periferik neyropatiya

Levofloksasin də daxil olmaqla flüorxinolonlar qəbul edən pasiyentlərdə paresteziyalara, hipesteziyalara, dizesteziyalara və ya ümumi zəifliyə gətirib çıxaran periferik sensor neyropatiya və periferik sensor motor neyropatiyası qeydə alınmışdır. Əgər pasiyentdə ağrı, yanma, sancaq batma hissi, uyuşma və ya zəiflik kimi neyropatiya əlamətləri inkişaf edərsə, potensial geri dönməyən vəziyyətlərin inkişafının qarşısının alınması üçün pasiyent bu əlamətlər barədə həkimə məlumat verilməlidir.

Hepatobiliar pozğunluqlar

Levofloksasinin istifadəsi zamanı (əsasən sepsis kimi ağır xəstəliyi olan pasiyentlərdə) ölümlə nəticələnən qaraciyər çatışmazlığına qədər gətirib çıxaran qaraciyər nekrozunun yaranması halları barədə məlumatlar bildirilmişdir ("Əlavə təsirləri" bölməsinə baxın). Qaraciyər xəstəliklərinin anoreksiya, sarılıq, qara sidik, qaşınma, qarın nahiyəsində ağrı kimi simptomları meydana çıxan hallarda müalicəni dayandırmaq və həkimə müraciət etmək məsləhət görülür.

Miasteniya gravis-in kəskinləşməsi

Levofloksasin də daxil olmaqla flüorxinolonlar sinir-əzələ blokadası effektinə malikdir və miasteniya gravis olan xəstələrdə əzələ zəifliyini kəskinləşdirə bilər, miasteniya gravis olan xəstələrdə flüorxinolonlar fonunda letal hallar da daxil olmaqla tənəffüsün dəstəklənməsini tədbirlərini tələb edən ciddi əlavə təsirlər haqqında məlumatlar vardır. Anamnezində miasteniya gravis olan xəstələrə levofloksasin təyin etmək məsləhət görülmür.

Görmə pozğunluğu

Levofloksasinin istifadəsi zamanı hər hansı görmə pozğunluğu yaranırsa və ya görmə orqanları tərəfindən əlavə təsirlər meydana çıxarsa, dərhal həkimə müraciət edin.

Superinfeksiya

Levofloksasindən xüsusən də uzun müddət istifadə edilməsi preparata qarşı həssas olmayan (rezistent) mikroorqanizmlərin həddən artıq çoxalmasına gətirib çıxara bilər. Əgər müalicə zamanı

superinfeksiya inkişaf edərsə, lazımı tədbirlər görmək lazımdır.

Laborator müayinələrin nəticələrinə təsiri

Levofloksasin istifadə edən xəstələrin sidiyində opiatların təyini yalnız müsbət nəticə verə bilər. Opiatlara qarşı müsbət nəticənin təsdiqlənməsi üçün daha spesifik metodların köməyi lazım gələ bilər.

Levofloksasin *Mycobacterium tuberculosis-in* inkişafını ləngidə və bununla da vərəmin bakterioloji diaqnostikası zamanı yalnız mənfi nəticələrə gətirib çıxara bilər.

Aorta anevrizması və disseksiyası, ürək qapaqlarının requrgitasiyası/çatışmazlığı

Epidemioloji tədqiqatların məlumatlarına əsasən flüorxinolonların istifadəsindən sonra, xüsusilə də yaşlı pasiyentlərdə, aorta anevrizmasının inkişafının və aorta yırtılmasının yüksək riski və aorta və mitral qapaqlarının requrgitasiyası qeyd olunmuşdur. Flüorxinolonlar qəbul edən pasiyentlərdə aorta anevrizması və disseksiyası, bəzən yırtılma (ölümlə nəticələnən hallar daxil olmaqla), həmçinin ürək qapaqlarının hər hansı birinin requrgitasiyası/çatışmazlığı ilə çətinləşən hallar bildirilmişdir ("Əlavə təsirləri" bölməsinə baxın)..

Bununla bağlı, ailə anamnezində aorta anevrizması olan pasiyentlərdə və ya təsdiq olunmuş aorta anevrizması və/və ya aorta yırtılması olan pasiyentlərdə və ya digər risk faktorları mövcud olduğu halda flüorxinolonlar yalnız fayda-risk nisbətinin ciddi qiymətləndirilməsindən və digər terapiya variantlarına baxıldıqdan sonra istifadə edilməlidir. Risk faktorlarına aiddir:

- aorta anevrizmasının və disseksiyasının inkişafı və eyni zamanda, ürək qapaqlarının requrgitasiyası/çatışmazlığının baş verməsi (məsələn, Marfan sindromu və ya Ehlers-Danlos kimi birləşdirici toxumaların xəstəlikləri sindromu, Turner sindromu, Behçet xəstəliyi, hipertenziya, revmatoid artrit) və ya əlavə olaraq,
- anevrizmanın və aorta disseksiyasının inkişafı (məsələn, Takayasu arteriiti, nəhəng hüceyrəli arteriit, mövcud ateroskleroz və ya Şeqren sindromu kimi damar xəstəlikləri) və ya əlavə olaraq,
- ürək qapağının requrgitasiyası/çatışmazlığının baş verməsi (məsələn, infeksiya endokardit).

Sistem kortikosteroidləri eyni vaxtda qəbul edən pasiyentlərdə anevrizma, aortanın disseksiyası və yırtılması riski də arta bilər.

Qarın, sinə və ya kürək nahiyəsində qəfildən kəskin ağrı inkişaf etdiyi halda pasiyent dərhal təcili yardım şöbəsinin həkiminə müraciət etməlidir.

Pasiyentlərə kəskin təngnəfəslik, ilk dəfə baş verən taxikardiya, qarın və ya aşağı ətrafların ödemisi halında dərhal həkimə müraciət etmələri tövsiyə edilməlidir.

Uyğunsuzluq

Levofloksasini heparin və ya qələvi məhlullarla (məsələn, natrium bikarbonatla). "İstifadə qaydası və dozası" bölməsində göstərilmiş dərman maddələri istisna olmaqla digər dərman maddələri ilə qarışdırmaq olmaz.

İnfuziya üçün məhlulun digər preparatlarla qarışdırılması

Levofloksasin aşağıda qeyd edilən İnfuziya məhlulları ilə uyğunlaşır.

- 0,9%-li natrium xlorid;
- 5%-li qlükoza monohidrat;
- Ringer məhlulunda 2,5% dekstroza;
- Parenteral qidalanma üçün çox komponentli məhlullar (aminturşular, karbohidratlar, elektrolitlər).

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Digər dərman maddələrinin Levofloksasin preparatına təsiri

Teofillin, fenbufen və ya oxşar qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərman maddələri.

Levofloksasinin teofillinlə farmakokinetik qarşılıqlı təsiri aşkar olunmamışdır. Lakin xinolonları teofillin, qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar və qıciq həddini azaldan digər preparatlarla eyni vaxtda istifadə etdikdə qıciq həddinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması mümkündür. Levofloksasinin təklidə istifadəsi ilə müqayisədə onun fenbufenlə birgə istifadəsi zamanı levofloksasinin konsentrasiyası təxminən 13% yüksək olur.

Probenesid və simetid

Probenesid və simetid levofloksasinin xaric olmasına dürüstlüklə statistik dürüst təsir göstərir.

Levofloksasinin böyrək klirensi Simetidinin olması fonunda 24%, probenesid fonunda isə 34% azalır, belə ki, hər iki preparat levofloksasinin kanalçıq sekresiyasını blokadaya almaq qabiliyyətinə malikdir.

Levofloksasin probenesid və simetidin kimi böyrək-kanal sekresiyasına təsir edən dərmanlarla birlikdə, xüsusilə, böyrək funksiyasının pozulması olan pasiyentlərdə ehtiyatla təyin edilməlidir.

Digər məlumatlar

Farmakologiyaya dair klinik tədqiqatlar göstərmişdir ki, kalsium karbonat, diqoksin, qlibenklamid, ranitidin preparatları levofloksasinlə birgə istifadə zamanı onun farmakokinetikasına klinik əhəmiyyət kəsb edən təsir göstərmir.

Levofloksasin preparatının digər dərman maddələrinə təsiri

Siklosporin

Levofloksasinlə eyni vaxtda istifadə olunduqda siklosporinin yarımxaricolma dövrü 33% uzanır.

K vitamininin antaqonistləri

Levofloksasin K vitamininin antaqonistləri (məsələn, varfarin) ilə birgə təyin edildikdə protrombin müddətinin/Beynəlxalq Normallaşdırma nisbətinin (PV/BNN) yüksəlməsi və/və ya qanaxma (şiddətli ola bilər) qeydə alınmışdır. Bu səbəbdən dolayı antikoagulyantlarla levofloksasinin eyni vaxtda istifadəsi zamanı qanın laxtalanma göstəriciləri daim nəzarət altında saxlanmalıdır

QT intervalını uzadan dərman maddələri

Digər flüorxinolonlar kimi, levofloksasini də QT intervalını uzadan preparatlar (məsələn, IA və III sinfindən olan aritmiya əleyhinə vasitələr, trisiklik antidepressantlar və makrolidlər) istifadə edən xəstələrə təyin edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Digər vacib məlumatlar

Levofloksasin CYP1A2 fermentinin substratı olan teofillinin farmakokinetikasına təsir etmir, ona görə də levofloksasinin CYP1A2 inhibitoru olmadığını güman etmək olar.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

İnkişaf edən orqanizmdə xinolonların oynaq qığırdağına mümkün zədələyici təsiri ilə əlaqədar olaraq levofloksasini hamilə qadınlara və südverən analara təyin etmək olmaz. Əgər Levofloksasinlə müalicə zamanı hamiləliyin olduğu qeydə almarsa bu barədə müalicə həkimini məlumatlandırmaq lazımdır.

Pediatrilyada istifadəsi

Uşaqlara və yeniyetmələrə (18 yaşa qədər) levofloksasin təyin etmək olmaz, belə ki, oynaq qığırdaqlarının zədələnməsi istisna olunmur.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Nəqliyyat vasitələrini idarə edən və potensial təhlükəli mexanizmlərlə işləyən xəstələr sinir sistemi tərəfindən arzuolunmaz reaksiyaların (başgicəllənmə, yuxululuq, huşun qaralması, görmə və eşitmənin pozulması, hərəkəti pozğunluqlar, daxil olmaqla gəzərkən) mümkünlüyünü nəzərə almalıdırlar.

İstifadə qaydası və dozası

Preparatdan istifadə etməzdən əvvəl həssaslıq sınağı aparmaq lazımdır. Venadaxili yeritmək üçün nəzərdə tutulan preparat rezin tıxac dəşildikdən sonrakı 3 saat ərzində istifadə olunmalıdır. İnfuziya zamanı işıqdan qorumaq lazım deyil. Otaq işıqlanması şəraitində venadaxili yeritmək üçün məhlulu işıqdan qorumasız şəraitdə 3 gündən artıq saxlamaq olmaz. Preparat yavaş-yavaş gündə 1 və ya 2 dəfə yeridilir. Dozalanma infeksiyanın növü və ağırlıq dərəcəsindən, eləcə də mümkün törədicinin preparata həssaslığından asılıdır.

Böyrəklərin funksiyası normal olan (kreatinin klirensi 50 ml/dəq-dən artıq) böyüklərin müalicəsi üçün adətən preparatın aşağıdakı dozaları məsləhət görülür.

Göstərişlər	Doza, mq	Gündəlik yeridilmələrin sayı	Müalicənin müddəti*
-------------	----------	------------------------------	---------------------

Xəstəxanadankənar pnevmoniya	500	1-2 dəfə	7-14 gün
Kəskin Pielonefrit	500	1 dəfə	7-10 gün
Sidik yollarının ağırlaşmış infeksiyaları	500	1 dəfə	7-14 gün
Xroniki bakterial prostatit	500	1 dəfə	28 gün
Dəri və yumşaq toxumaların ağırlaşmış infeksiyaları	500	1-2 dəfə	7-14 gün

*Xəstənin vəziyyətinə uyğun olaraq bir neçə gündən sonra ilkin venadaxili infuziyalardan eyni dozada peroral qəbula keçmək mümkündür.

Levofloksasin əsasən böyrəklərlə xaric olduğundan böyrəklərin funksiyası zəifləmiş xəstələrdə dozanı azaltmaq lazımdır.

Böyrəklərin funksional pozğunluğu olan (kreatinin klirensi 50 ml/dəq-dən az) böyüklərin müalicəsi üçün, adətən preparatın aşağıdakı dozaları məsləhət görülür.

Kreatinin klirensi	Dozalanma rejimi (infeksiyanın ağırlığından asılı olaraq)		
	250 mq/24 saat	500 mq/24 saat	500 mq/12 saat
50-20 ml/dəq	İlk doza – 250 mq Növbəti dozalar – 125 mq /24 saat	İlk doza – 500 mq Növbəti dozalar – 250 mq /24 saat	İlk doza – 500 mq Növbəti dozalar – 250 mq/12 saat
19-10 ml/dəq	İlk doza – 250 mq Növbəti dozalar – 125 mq/48 saat	İlk doza – 500 mq Növbəti dozalar – 125 mq/24 saat	İlk doza - 500 mq Növbəti dozalar – 125 mq/12 saat
<10 ml/dəq (eləcə də hemodializ və xroniki ambulator peritoneal dializ zamanı ¹⁾)	İlk doza – 250 mq Növbəti dozalar – 125 mq/48 saat	İlk doza – 500 mq Növbəti dozalar – 125 mq/24 saat	İlk doza – 500 mq Növbəti dozalar – 125 mq/24 saat

¹Hemodializ və ya davamlı ambulator peritoneal dializdən (DAPD) sonra əlavə dozalara ehtiyac yoxdur.

Qaraciyərin funksional pozğunluğu olan xəstələr üçün dozalanma

Dozanın korreksiya olunması lazım deyildir, belə ki, levofloksasin qaraciyərdə cüzi metabolizə uğrayır.

Yaşlı xəstələr üçün dozalanma

Əgər böyrəklərin funksiyası pozulmayıbsa, dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

Venadaxili infuziya üçün Levofloksasin məhlulu *yavaş-yavaş* damcı üsulu ilə yeridilir. Yeridilmə vaxtı 250 mq-lıq doza üçün ən azı 30 dəq-dən, 500 mq-lıq doza üçün isə 60 dəq-dən az olmamalıdır. Müalicənin müddəti xəstəliyin gedişindən asılıdır. Digər antibakterial preparatların istifadəsində olduğu kimi, levofloksasinlə müalicə bədən hərəkəti normallaşdıqdan sonra və ya törədiciyə tam məhv olunması mikrobioloji testlə təsdiqləndikdən sonra ən azı 48-72 saat ərzində aparılmalıdır.

Əlavə təsirləri

Əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi aşağıdakı şərti göstəricilərə əsasən müəyyənləşdirilir:

çox tez-tez (>1/10), tez-tez (>1/100, <1/10), bəzən (>1/1000, <1/100), nadir hallarda (>1/10000 <1/1000), çox nadir hallarda (<1/10000), tezliyi məlum deyildir (əldə edilən məlumatlara əsasən qiymətləndirmək mümkün deyil).

İnfeksiyalar və invaziyalar

Bəzən: Candida növündən olan göbələklər də daxil olmaqla mikozlar. Patogen mikroorqanizmlərə rezistentlik.

Qanda və limfatik sistemdə rastlanan pozğunluqlar

Bəzən: leykopeniya, eozinofiliya.

Nadir hallarda: trombositopeniya, neytropeniya.

Tezliyi məlum deyil: pansitopeniya, aqranulositoz, hemolitik anemiya.

İmmun sistemdə rastlanan pozğunluqlar

Nadir hallarda: Kvinke ödem, yüksək həssaslıq.

Tezliyi məlum deyil: anafilaktik şok, anafilaktik və ya anafilaktoid reaksiya (bəzən hətta ilk

dozadan sonra).

Tezliyi məlum deyildir: yüksək həssaslıq.

Maddələr mübadiləsi və qidalanma pozğunluqları

Bəzən: anoreksiya.

Nadir hallarda: xüsusən şəkərli diabetli xəstələrdə hipoqlikemiya.

Tezliyi məlum deyildir: hiperqlikemiya, hipoqlikemik koma.

*Psixi pozğunluqlar**

Tez-tez: yuxusuzluq.

Bəzən: narahatlıq hissi, həyəcan, şüurun dumanlanması, əsəbilik .

Nadir hallarda: psixotik pozğunluqlar (məsələn, hallüsinasiyalar, paranoya), depressiya, ajitasiya, yuxu pozğunluğu, gecə kabusları.

Tezliyi məlum deyil: intihara cəhd və intihar fikirləri daxil olmaqla, özünü təhlükəyə məruz qoyan davranışlar kimi psixi pozuntular.

*Sinir sistemində rastlanan pozğunluqlar**

Tez-tez: başgicəllənmə, baş ağrısı.

Bəzən: yuxululuq, tremor, disgevziya.

Nadir hallarda: qıcolmalar, paresteziyalar.

Tezliyi məlum deyil: periferik sensor neyropatiya , periferik sensor motor neyropatiyası, anosmiya daxil olmaqla parosmiya, diskineziya, ekstrapiramid pozuntu, agevziya, özündəngetmə, sinkop, xoşxassəli kəllədaxili hipertenziya.

*Görmə orqanlarında rastlanan pozğunluqlar**

Nadir hallarda: görmə pozğunluğu, məsələn, görmənin dumanlı olması.

Tezliyi məlum deyil: görmənin keçib gedən itirilməsi, uveit.

*Eşitmə orqanlarında və labirint rastlanan pozğunluqlar**

Bəzən: vertiqo.

Nadir hallarda: qulaqlarda küy.

Tezliyi məlum deyil: eşitmə pozğunluğu, eşitmənin itməsi.

*Ürəkdə rastlanan pozğunluqlar***

Nadir hallarda: taxikardiya, ürək döyünməsi.

Tezliyi məlum deyil: ürəyin dayanmasına səbəb ola bilən mədəcik taxikardiyası, mədəcik aritmiyası və “piruet” tipli mədəcik taxikardiyası (əsa etibarilə QT intervalının uzanma ehtimalı olan xəstələrdə), elektrokardiogramda QT-intervalının uzanması.

*Damar sistemində rastlanan pozğunluqlar***

Tez-tez: flebit (yalnız venadaxili forma üçün).

Nadir hallarda: arterial hipotenziya.

Tənəffüs sistemində, döş qəfəsi və orta divar orqanlarında rastlanan pozğunluqlar

Bəzən: tənəffüsəlik.

Tezliyi məlum deyil: allergik pnevmonit, bronxospazm.

Mədə-bağırsaq traktında rastlanan pozğunluqlar

Tez-tez: ürəkbulanma, qusma, ishal.

Bəzən: qarında ağrı, dispepsiya, qarında köp, qəbizlik.

Tezliyi məlum deyil: hemorragik diareya ola bilər ki, bu da çox nadir hallarda enterokolit, həmçinin psevdomembranoz kolitin göstəricisi ola bilər, pankreatit.

Qaraciyər və ödəxaricə yollarda rastlanan pozğunluqlar

Tez-tez: qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin artması (ALT/AST, qələvi fosfataza, QQT)

Bəzən: qanda bilirubinin səviyyəsinin artması.

Tezliyi məlum deyil: ölümcül kəskin qaraciyər çatışmazlığı inkişafı halları da daxil olmaqla sarılıq və ağır qaraciyər zədələnməsi, ilk növbədə ağır əsas xəstəlikləri olan pasiyentlərdə, hepatit.

Endokrin pozğunluqlar

Nadir hallarda ; antidiuretik hormonun qeyri-adekvat sekresiyası sindromu (SIADH).

Dəridə və dərialtı toxumada rastlanan pozğunluqlar

Bəzən: səpgi, qaşınma, məxmərək, hiperhidroz.

Nadir hallarda; eozinofiliya və sistem simptomları ilə dərman reaksiyaları (DRESS-sindromu), fiksə olunmuş dərman səpgisi.

Tezliyi məlum deyil: toksiki epidermal nekroliz, Stivens-Conson sindromu, ekssudativ multiformalı eritema, fotohəssaslıq reaksiyalar, leykositoklastik vaskulit, stomatit.

Dəri reaksiyası bəzi hallarda ilk dozanın istifadəsindən sonra meydana çıxma bilər.

*Sümük-əzələ sistemində və birləşdirici toxumada rastlanan pozğunluqlar **

Bəzən: artralgiya, mialgiya.

Nadir hallarda: tendinit (məsələn, Axilles vətəri) də daxil olmaqla vətər zədələnmələri, əzələ zəifliyi, hansı ki, psevdoparalitik miasteniyası olan pasiyentlərdə xüsusilə təhlükəli ola bilər.

Tezliyi məlum deyil: skelet əzələlərinin kəskin nekrozu (rabdomioliz), vətərlərin qopması (məsələn, Axilles vətərinin), bağıq qopması, əzələnin qopması, artrit.

Böyrəklərdə və sidikxararı yollarda rastlanan pozğunluqlar

Bəzən: qan plazmasında kreatininin səviyyəsinin yüksəlməsi

Nadir hallarda: kəskin böyrək çatışmazlığı (məsələn, interstisial nefrit nəticəsində).

*Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə yerində reaksiyalar**

Tez-tez: İnfuziya yerində reaksiya (ağrı, qızartı).

Bəzən: asteniya.

Nadir hallarda: pireksiya (bədənin hərarətinin yüksəlməsi).

Tezliyi məlum deyil: ağrı (bel nahiyəsində, döş qəfəsi və ətraflarda).

Flüoroxinolonların istifadəsi ilə assosiasiya olunan digər əlavə təsirlər: Ekstrapiramid simptomlar və hərəkətin koordinasiyasının digər pozğunluqları hipersensitiv vaskulit, porfiriya olan xəstələrdə porfiriya tutmaları.

*Çox nadir hallarda, risk faktorlarının mövcudluğundan asılı olmayaraq, xinolonlar və flüoroxinolonlarla müalicə olunan pasiyentlərdə orqanizmin müxtəlif sistemlərinə təsir edən uzun müddət ərzində davam edən (bir neçə ay və ya bir neçə il), iş qabiliyyətinə təsir edən və potensial geri dönməyən ciddi əlavə təsirlər (eləcə də, tendinit, vətərlərin yırtılması, artralgiya, ətraflarda ağrılar, yerimə pozğunluğu, paresteziya ilə əlaqəli nevropatiya, depressiya, yorğunluq, yaddaş pozğunluğu, yuxu pozğunluğu, eşitmə pozğunluğu, görmə pozğunluğu, dadbilmənin pozulması və qoxubilmənin pozulması) müşahidə edilmişdir.

**Flüoroxinolonlar qəbul edən pasiyentlərdə aorta anevrizması və disseksiyası, bəzən qırılma ilə ağırlaşan (ölüm halları daxil olmaqla), həmçinin ürək qapaqlarının hər hansı birinin requrgitasiyası/çatışmazlığı halları bildirilmişdir ("Əlavə təsirləri" bölməsinə baxın).

Doza həddinin aşılması

Levofloksasinin doza həddinin aşılmasının ən vacib simptomları mərkəzi sinir sistemi ilə bağlıdır (huşun qaralması və pozulması, başgicəllənmə, qıcolma tutmaları). Tədqiqatların nəticələrinə görə, terapevtik dozadan yüksək dozalar istifadə olunduqda QT-intervalının uzanması müşahidə olunur. Doza həddinin aşılması zamanı EKQ də daxil olmaqla xəstələrə diqqətli nəzarət olunmalıdır. Müalicəsi simptomatikdir.

Hemodializ, o cümlədən peritoneal dializ və xroniki ambulator peritoneal dializ levofloksasinin orqanizmdən xaric edilməsində qeyri-effektivdir. Spesifik antidotu yoxdur.

Buraxılış forması

100 ml və ya 150 ml məhlul, flakonda. 1 flakon içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən aşağı temperaturda, qaranlıq və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır

İstehsalçı

JSC "Infuzia", Ukraine

23219, Vinnytsia region, Vinnytsia district, Village Vinnytski Khutory, street Nemyrivske shose, house 84A, Ukraine.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

JSC "Infuzia", Ukraine.

Kiyev şəh., Moskovskiy prospekt , ev 21-A, Ukrayna, 04073.