ҚЎЛЛАШ БЎЙИЧА ЙЎРИҚНОМА
МЕФЛОЦИД™
MEFLOCID™

Препаратнинг савдо номи: Мефлоцид™
Таъсир этувчи модда (ХПН): левофлоксацин (levofloxacin)
Дори шакли: қобиқ билан қопланган таблеткалар
Таркиби:
Ҳар бир қобиқ билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: 500 мг левофлоксацин (левофлоксацин гемигидрати шаклида 512,46 мг) ёки 750 мг левофлоксацин (левофлоксацин гемигидрати шаклида 768,69 мг);
ёрдамчи моддалар: микрокристалл целлюлоза (Avicel PH 102), кросповидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий стеарилфумарати; оқ Opadry II-85F18422 (поливинил спирти, титан диоксиди, полиэтиленгликоль, тальк).
Таърифи: оқ, узунчоқ шаклли, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар
Фармакотерапевтик гуруҳи: антибактериал восита, фторхинолон.
АТХ коди: J01MA12

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Левофлоксацин – перорал қўллаш ва вена ичига қўллаш учун фторхинолонлар гуруҳига мансуб кенг таъсир доирасига эга антибактериал воситадир.

Фторхинолонлар гуруҳига мансуб антибактериал восита бўлганлиги туфайли, левофлоксацин ДНК-ДНК-гираза комплексига ва топоизомераза IV га таъсир кўрсатади.

Микробиологияси

Левофлоксацин грамманфий ва граммусбат микроорганизмларнинг кенг доирасига нисбатан чидамли. Левофлоксацин ингибиция қилувчи концентрацияларига яқин ёки улардан бир мунча ошадиган концентрацияларда одатда бактерицид таъсир кўрсатади.

Левофлоксацинга спонтан мутациялар натижасида юзага келадиган *in vitro* шароитдаги резистентлик жуда кам ҳолларда шаклланади, аммо левофлоксацин ва бошқа фторхинолонлар ўртасида кесишган резистентлик кузатилган.

In vitro шароитдаги тадқиқотларида ҳам, клиник тадқиқотларда ҳам левофлоксацин қуйидаги патогенларга таъсир кўрсатади:

Аэроб граммусбат микроорганизмлар: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллинга сезгир штаммлари), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинга сезгир штаммлари), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (шу жумладан кўпгина дори воситаларига барқарор бўлган), *Streptococcus pyogenes;*

Аэроб грамманфий микроорганизмлар: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens;*

Бошқа микроорганизмлар: *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.*

Левофлоксацинни самарадорлиги қуйидаги микроорганизмларга нисбатан *in vitro* шароитда намоён бўлган, аммо клиник тадқиқотларда аниқланмаган:

Аэроб граммусбат микроорганизмлар: *Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus* (C/F гуруҳи), *Streptococcus* (G гуруҳи), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus milleri; Viridans* гуруҳи стрептококклари*;*

Аэроб грамманфий микроорганизмлар: *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter lwoffii, Bordetella pertussis, Citrobacter (diversus) koseri, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter sakazakii, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Pantoea (Enterobacter) agglomerans, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas flourescens;*

Анаэроб граммусбат микроорганизмлар: *Clostridium perfringens.*

Фармакокинетикаси

Левофлоксацин ичга қабул қилинганидан кейин тезда ва тўлиқ сўрилади. Ичга қабул қилинганидан кейин қон плазмасида максимал концентрацияга 1-2 соат ўтгач эришилади. Мутлақ биокираолишлиги тахминан 99% ни ташкил этади.

Дозаларни бир марта ёки такрорий перорал ёки вена ичига юбориш тартибида фармакокинетикаси чизиқли ва олдиндан айтиш мумкин бўлади. Барқарор ҳолатига ҳар куни 500 мг ёки 750 мг қабул қилинганидан кейин 48 соат ўтгач эришилади. Овқатланиш билан бир вақтда 500 мг левофлоксацинни қабул қилиш максимал концентрацияга эришиш вақтини тахминан 1 соатга узайтиради ва қон плазмасида максимал концентрацияси таблеткалар қабул қилинганидан кейин 14% га, перорал эритма қабул қилинганидан кейин 25% га камаяди. Шу сабабли Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткаларини овқатланишдан 1 соат олдин ёки овқатланганидан сўнг 2 соат ўтгач қабул қилиш тавсия этилади. Левофлоксациннинг бир хил дозаларда перорал ва вена ичига юборилганида фармакокинетикаси ўхшаш ва қиёсланса бўлади, шу сабабли перорал ва вена ичига юбориш йўллари бир-бирини ўрнини босувчи бўлиши мумкин.

Левофлоксацин плазмада ва сийдикда стереокимёвий жиҳатдан барқарор, метаболик равишда ўз энантиомерига айланмайди. Ичга қабул қилинганидан кейин қабул қилинган дозанинг 87% ўзгармаган ҳолда 48 соат давомида сийдик билан, 4% эса 72 соат давомида ахлат билан чиқарилади. Левофлоксацин жуда оз миқдорда метаболизмга учрайди ва асосан ўзгармаган ҳолда сийдик билан чиқарилади. Бир марталик ва такрорий дозалари перорал ва вена ичига юборилганида ярим чиқарилиш даври тахминан 6-8 соат чегарасида бўлади.

Қўлланилиши

Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар катталарда левофлоксацинга сезгир микроорганизмлар чақирган қуйидаги инфекцияларда қўлланилади:

- Ўткир гайморит
- Сурункали бронхитни зўрайиши
- Касалхонадан ташқаридаги пневмония
- Сийдик чиқарилиши тизимининг асоратланган инфекциялари, шу жумладан пиелонефрит
- Сурункали бактериал простатит
- Тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияларида қўлланади.

Қўллаш усули ва дозалари

Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалари кунига 1 ёки 2 марта қўлланилади. Дозага инфекциянинг характери, оғирлик даражаси ва эҳтимол қилинаётган патогеннинг сезувчанлигига боғлиқ равишда тузатиш киритилади.

Даволаш давомийлиги касалликни кечишига боғлиқ.

Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткаларини чайнамасдан, етарли миқдордаги суюқлик билан ичилади. Дозага тузатиш киритиш зарурати бўлганида таблеткани бўлишга йўл қўйилади. Таблеткаларни овқатланишдан 1 соат олдин ёки овқатланганидан кейин 2 соат ўтгач қабул қилиш мумкин. Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалари сўрилиши пасайишини олдини олиш учун темир тузлари, антацидлар ёки сукральфат қабул қилинишидан 2 соат олдин ёки қабул қилинганидан кейин 2 соат ўтгач таблеткаларни қабул қилиш лозим.

Буйрак фаолияти нормал бўлган пациентларда дозаларни белгилаш тартиби (креатинин клиренси >50 мл/мин)

Кўрсатма	Суткалик дозаси (инфекциянинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда)	Даволаш давомийлиги
Ўткир гайморитикунига	1 марта 500-750 мг	10-14 кун
Сурункали бронхитни зўрайишикунига	1 марта 250-750 мг	7-10 кун
Касалхонадан ташқаридаги пневмониякунига	1 ёки 2 марта 500-750 мг	7-14 кун
Сийдик чиқарилиши тизимининг асоратланган инфекциялари, шу жумладан пиелонефриткунига	1 марта 250 мг	7-10 кун
Сурункали бактериал простатиткунига	1 марта 500-750 мг	28 кун
Тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияларикунига	1 марта 250 мг ёки кунига 1 ёки 2 марта 500-750 мг7-14 кун	7-14 кун

Ножўя таъсирлари

Юзага келиши тез-тезлиги: жуда тез-тез (≥1/10); тез-тез (≥1/100 дан <1/10 гача); тез-тез эмас (≥1/1000 дан <1/100 гача); кам ҳолларда (≥1/10000 дан <1/1000 гача); жуда кам ҳолларда (<1/10000); тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаш мумкин эмас).

Инфекциялар ва инвазиялар
Тез-тез эмас: замбуруғли инфекциялар (ва бошқа резистент микроорганизмлар пролиферацияси).
Қон ва лимфатик тизими томонидан
Тез-тез эмас: лейкопения, эозинофилия;
Кам ҳолларда: нейтропения, тромбоцитопения;
Жуда кам ҳолларда: агранулоцитоз;
Тез-тезлиги номаълум: панцитопения, гемолитик анемия.
Иммун тизими томонидан
Жуда кам ҳолларда: анафилактик шок;
Анафилактик ва анафилактоид реакциялар гоҳида биринчи доза юборилганидан кейиноқ ривожланиши мумкин.
Тез-тезлиги номаълум: юқори сезувчанлик реакциялари.
Моддалар алмашинуви ва озиқланиш томонидан
Тез-тез эмас: анорексия;
Жуда: гипогликемия, айниқса диабети бўлган беморларда.
Руҳий бузилишлар
Тез-тез эмас: уйқусизлик, асабийлик;
Кам ҳолларда: руҳий бузилишлар, депрессия, онгни чалкашиши, қўзғалувчанлик, хавотирлик;
Жуда кам ҳолларда: ўз жонига қасд қилиш хулқ-атвори билан кечувчи руҳий реакциялар, шу жумладан ўз жонига қасд қилиш ҳақидаги фикрлар ва хатти-ҳаракатлар, галлюцинациялар.
Нерв тизими томонидан
Тез-тез эмас: бош айланиши, уйқусизлик, уйқучанлик;
Кам ҳолларда: парестезиялар, тремор, тиришишлар;
Жуда кам ҳолларда: сенсор ва сенсомотор периферик нейропатиялар, таъм ва ҳид билишни бузилиши.
Кўриш аъзолари томонидан
Жуда кам ҳолларда: кўришнинг бузилиши.
Эшитиш аъзоси ва лабиринт тизими томонидан
Тез-тез эмас: бош айланиши;
Жуда кам ҳолларда: эшитишнинг бузилиши.
Юрак-қон томир тизими томонидан
Кам ҳолларда: тахикардия, гипотензия;
Тез-тезлиги номаълум: ЭКГда QT интервалини узайиши.
Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси ва кўкс оралиғи аъзолари томонидан
Кам ҳолларда: бронхоспазм, ҳансираш;
Жуда кам ҳолларда: аллергик пневмонит.
Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан
Тез-тез: диарея, кўнгил айниши;
Тез-тез эмас: қусиш, қоринда оғриқ, диспепсия, метеоризм, қабзият;
Кам ҳолларда: қон кетиши билан диарея, у энтероколит, шу жумладан сохтамембраноз колит симптоми бўлиши мумкин.
Гепатобилиар тизим томонидан
Тез-тез: жигар ферментлари (АЛТ, АСТ, ишқорий фосфотаза, ГГТ) даражасини ошиши.
Кам ҳолларда: қон плазмасида билирубин даражасини ошиши;
Жуда кам ҳолларда: гепатит;
Тез-тезлиги номаълум: сариқлик, жигар фаолиятининг оғир бузилиши, шу жумладан ўткир жигар етишмовчилиги.
Тери ва тери ости тўқималари томонидан
Тез-тез эмас: тошма, қичишиш;
Кам ҳолларда: эшакеми.
Жуда кам ҳолларда: ангионевротик шиш, фотосенсибилизация реакциялари.
Тез-тезлиги номаълум: токсик эпидермал некролиз, Стивенс-Джонсон синдроми, кўп шаклли экссудатив эритема, гипергидроз.
Тери ва шиллиқ қаватлари томонидан реакциялар биринчи доза юборилгандаёқ юзага келиши мумкин.
Суяк-мушак тизими, бириктирувчи тўқималар томонидан
Кам ҳолларда: пайларни шикастланиши, шу жумладан тендинит (масалан, ахилл пайи шикастланиши), артралгия, миалгия;
Жуда кам ҳолларда: пайларни узилиши (даволаш бошланганидан кейин 48 соат давомида юзага келиши ва икки томонлама бўлиши мумкин), мушак заифлиги (миастенияси бўлган беморлар учун алоҳида аҳамиятга эга бўлиши мумкин);
Тез-тезлиги номаълум: рабдомиолиз.
Буйрак ва сийдик чиқарилиши йўллари томонидан
Тез-тез эмас: қон плазмасида креатинин даражасини ошиши;
Жуда кам ҳолларда: ўткир буйрак етишмовчилиги (масалан, интерстициал нефрит билан боғлиқ бўлган буйрак етишмовчилиги).
Умумий бузилишлар ва маҳаллий реакциялар
Тез-тез эмас: астения.
Жуда кам ҳолларда: тана ҳароратини ошиши.
Тез-тезлиги номаълум: оғриқ (шу жумладан белда, кўкракда ва қўл-оёқларда оғриқ).

Фторхинолонларни қўллаш билан боғлиқ бошқа ножўя ҳолатлар:
- экстрапирамидал симптомлар ва мушак координациясининг бошқа бузилишлари;
- ўта юқори сезувчанлик васкулити;
- порфирияси бўлган беморларда порфирия хуружлари.

Ножўя таъсирлари юзага келганида шифокорга мурожаат қилинг.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Левофлоксацинга ёки хинолонлар гуруҳидаги бошқа антибактериал воситаларга, шунингдек Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткаларнинг таркибига кирувчи ёрдамчи моддаларга маълум юқори сезувчанликда.
Тутқаноқда.
Анамнезда фторхинолонлар гуруҳидаги антибактериал воситани қўллаш билан боғлиқ бўлган пайларни шикастланишида.
Болалар ва ўсмирларда.
Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Антацидлар, сукральфат, темир тузлари, мультивитаминлар

Гарчи бошқа хинолонларга нисбатан икки валентли катионлар билан комплекс ҳосил қилиш ҳолати кам бўлса-да, Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткаларни темир тузлари, сукральфат, металл катионларини (темир каби) ва рух сақловчи мультивитамин препаратлари, магний ва алюминийни сақлайдиган антацидлар билан бир вақтда қўллаш левофлоксацинни меъда-ичак йўлларида сўрилишига салбий таъсир кўрсатиши ҳамда кутилганидан кўра анча паст концентрацияларга олиб келиши мумкин. Ушбу моддаларни сақловчи препаратларни Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар қабул қилинишидан 2 соат олдин ёки кейин қабул қилиш тавсия этилади.

Теофиллин

Левофлоксацинни теофиллин билан ўзаро таъсири ҳақида хабар берилмаган. Бошқа хинолонларни теофиллин билан қўлланилиши теофиллинни плазмадаги концентрациясини пасайишига, ярим чиқарилиш даврини узайишига ва беморлар гуруҳларида теофиллинни қўллаш билан боғлиқ ножўя ҳолатлар хавфи ошишига олиб келади. Шу сабабли левофлоксацин билан бир вақтда қўлланилганида теофиллин даражасини синчковлик билан назорат қилиш ва дозага тегишли тузатишлар киритишни амалга ошириш лозим. Теофиллин даражаси пасайганлиги ёки пасаймаганлигидан қатъий назар, ножўя таъсирлар, шу жумладан тиришишлар бўлиши мумкин.

Варфарин

Ўтказилган клиник тадқиқотларда левофлоксацин ва варфарин ўртасида ўзаро таъсир қайд этилмаган. Бироқ постмаркетинг тадқиқотларида левофлоксацин билан бир вақтда қўлланилганида варфарин таъсири кучайиши ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Бунда қон кетиши билан бирга протромбин вақтини ошиши кузатилган. Левофлоксацин ва варфарин бир вақтда қўлланилганида протромбин вақти, халқаро нормаллаштирилган нисбатлари (ХНН) ва бошқа тегишли коагуляция тестлари юзасидан синчковлик билан мониторинг олиб бориш зарур. Пациентлар қон кетиши эҳтимоли муносабати билан кузатув остида бўлишлари керак.

Циклоспорин

Левофлоксацин циклоспорин иштирокида қўлланилганида C_{max} ва k_e бир мунча пасаяди, T_{max} ва $t_{½}$ кўрсаткичлари алоҳида қўлланилишига нисбатан анча паст бўлади, аммо фарқлари клиник жиҳатдан сезиларли эмас. Шу сабабли на циклоспорин, на левофлоксацин дозасига тузатиш киритиш зарурати йўқ.

Дигоксин

Ўтказилган тадқиқотларда левофлоксацин ва дигоксин ўртасида ўзаро таъсир кузатилмаган. Шу сабабли бир вақтда қўлланилганида на левофлоксацин, на дигоксин дозасига тузатиш киритиш зарурати йўқ.

Пробенецид ва циметидин

Ўтказилган клиник тадқиқотларда левофлоксацинни пробенецид ва циметидин билан қўлланилишида левофлоксацинни алоҳида қўлланилишига нисбатан сўрилиш тезлиги ва миқдорида ўзгариш бўлмаганида AUC ва $T_{1/2}$ кўрсаткичларини 27-38% ва 30% га ошиши, CL/F ва CL кўрсаткичларини 21-35% га пасайиши кузатилган. Гарчи ушбу ўзгаришлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлса-да, аммо пробенецид ва циметидин билан бир вақтда қўлланилганида левофлоксацин дозасига тузатиш киритиш учун етарлича эмас.

НЯҚВ

НЯҚВ ни хинолонлар, шу жумладан левофлоксацин билан бир вақтда қўлланилганида МНТ рағбатлантирилиши ва тиришишлар хавфи ошиши мумкин.

Диабетга қарши воситалар

Хинолонлар диабетга қарши воситалар билан бир вақтда қўлланилганида қонда глюкоза даражаларида ўзгаришлар, шу жумладан гипергликемия ва гипогликемия бўлиши мумкин, шу сабабли диабетга қарши воситалар ва левофлоксацинни бир вақтда қабул қилаётган беморларда қонда глюкоза даражасини синчковлик билан кузатиб бориш тавсия қилинади.

Махсус кўрсатмалар

P.aeruginosa келтириб чиқарган нозокомиал инфекцияларда, эҳтимол, бошқа антибиотиклар билан мажмуада қўллаш талаб қилиниши мумкин.

Агар даволаш даврида ёки ундан кейин оғир сурункали ва/ёки қон кетиши билан кечадиган диарея кузатилса, *Clostridium difficile* билан боғлиқ сохтамембраноз энтероколит бўлиши мумкинлигини ёдда тутиш лозим. Бунга шубҳа қилинганида Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар билан даволашни дарҳол тўхтатиш ва зудлик билан тегишли самарали бир маромда ушлаб турувчи ва/ёки махсус даволашни бошлаш лозим. Бундай клиник ҳолатда ичак перистальтикасини сўндирувчи препаратларни қўллаш мумкин эмас.

Фторхинолонлар гуруҳига мансуб антибактериал воситалар қўлланилганида кам ҳолларда тендинит юзага келиши эҳтимоли мавжуд, у айрим ҳолларда ахилл пайини узилишига олиб келиши мумкин. Ушбу нохуш ҳолат даволаш бошланганидан кейин 48 соат ўтгач юзага келиши ва билатерал бўлиши мумкин. Тендинит ва пай узилиши хавфи кекса ёшдаги ва кортикостероидларни қабул қилаётган беморларда ошиб боради, шу сабабли Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар қўлланилганида бундай пациентларда кузатув олиб бориш зарур. Тендинитга шубҳа қилинганида Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар билан даволашни дарҳол тўхтатиш ва тегишли даволашни бошлаш (яъни шикастланган пайнинг тинч ҳолатда бўлишини таъминлаш) лозим.

Бошқа фторхинолонлар каби Мефлоцид™ ни тиришишларга мойил бўлган, илгари бош мия шикастланиши бўлган пациентларда фенбуфен каби тиришишларга мойилликни пасайтирувчи препаратлар ёки унга ўхшаш ностероид яллиғланишга қарши воситалар ёки теофиллин билан бир вақтда эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бўлган пациентларда қўлланилганида эҳтиётколикка риоя қилиш лозим, чунки мазкур беморлар гуруҳида хинолонлар гуруҳидаги антибактериал воситалар қўлланилганида гемолитик реакциялар ҳақида хабар берилган.

Буйрак етишмовчилигида Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар дозасига креатинин клиренсини ҳисобга олган ҳолда тузатиш киритилади.

Левофлоксацин қўлланилганида фотосенсибилизация жуда кам ҳолда кузатилишига қарамай, пациентларга кучли қуёш нурланиши ёки солярийда бўлиши каби сунъий ультрабинафша нурланиши таъсирида бўлиш тавсия этилмайди.

Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар билан даволашда кузатиладиган айрим ножўя таъсирлар диққат-эътиборни жамлаш ва жавоб реакциясини қобилиятини ёмонлаштириши мумкинлиги муносабати билан бу айниқса транспорт воситаларини бошқариш ва техника воситалари билан ишлашда маълум бир хавфни туғдириши мумкин.

Бошқа хинолонларни қўллашдаги каби қонда глюкоза даражасини бузилишлари, шу жумладан перорал гипогликемик воситаларни (глибурид/глибенкламидни) ёки инсулинни бир вақтда қабул қилаётган қандли диабети бўлган пациентларда симптоматик гипер- ёки гипогликемия ҳақида хабар берилган. Ушбу беморларда қонда глюкоза даражасини диққат билан кузатиб бориш лозим. Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган таблеткалар билан даволанаётган беморда гипогликемик реакция юзага келганида даволашни дарҳол тўхтатиш ва тегишли даволашни амалга ошириш лозим.

Хинолонлар, шу жумладан левофлоксацин қўлланилганида жиддий, ва гоҳида фатал ўта юқори сезувчанлик реакциялари ва/ёки анафилактик шок ҳақида хабар берилган. Бундай турдаги реакциялар кўпинча биринчи доза қабул қилинганидан кейин пайдо бўлади. Айрим реакциялар юрак-қон томир коллапси, гипотензия/шок, тиришишлар, ҳушдан кетиш, тери ачишиши, ангионевротик шок, ҳансираш, эшакеми, қичишиш ва бошқа жиддий тери реакциялари билан бир вақтда кузатилади. Биринчи тери тошмаси ёки бошқа бирон-бир юқори сезувчанлик симптомларида левофлоксацин билан даволашни дарҳол тўхтатиш лозим. Жиддий ўткир юқори сезувчанлик реакцияларида эпинефринни, шунингдек кислород, вена ичига юбориладиган суюқликлар, антигистамин воситалари, кортикостероидлар, прессор аминларни қўллаш ва бошқа реанимация тадбирларини ўтказиш, шу жумладан нафас йўлларини ўтувчанлигини таъминлаш талаб қилиниши мумкин.

Бошқа антибиотиклар билан даволашдаги каби левофлоксацинни, айниқса узоқ муддат давомида қўлланилиши резистент микроорганизмларнинг кўпайишига олиб келиши мумкин, шу сабабли такрорий даволашда пациентнинг ҳолати ҳисобга олинади. Даволаш вақтида суперинфекция пайдо бўлганида тегишли чоралар кўрилиши керак.

Левофлоксацин *QT* интервали узайиши синдроми ёки *Torsades de Pointes* га сабаб бўлиши мумкин, шу сабабли туғма *QT* интервали узайиши ёки *Torsades de Pointes* ташҳиси аниқланган ёки эҳтимол қилинган ҳолларда пациентларда қўллаш мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Етарлича тадқиқотлар мавжуд бўлмаганлиги туфайли ҳомиладор аёлларда қўллаш мумкин эмас.

Лактация

Адекват ва яхши назоратланган тадқиқотлар мавжуд бўлмаганлиги туфайли эмизикли аёлларда қўллаш мумкин эмас.

Транспорт воситаларини бошқариш ва бошқа потенциал хавфли механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири

Левофлоксацинни қўллаганда кузатиладиган айрим ножўя таъсирлар диққат-эътиборни жамлаш ва реакция қобилиятини ёмонлаштириши мумкинлиги муносабати билан бу айниқса, транспорт воситаларини бошқариш ва бошқа потенциал хавфли механизмлар билан ишлашда маълум хавфни келтириб чиқариши мумкин.

Препарат болалар ололмайдиган жойда сақлансин ва яроқлилик муддати ўтгач ишлатилмасин.

Дозани ошириб юбориилиши

Препарат дозасини ўткир ошириб юборилишининг кутиладиган симптомлари марказий нерв тизими даражасида онгнинг хиралашиши, бош айланиши, онгнинг бузилиши, тутқаноқ хуружлари кўринишида, меъда-ичак йўллари томонидан эса кўнгил айниши ва меъда шиллиқ қаватининг эрозияси кўринишида намоён бўлади.

Левофлоксацинни супра-терапевтик дозалари билан ўтказилган клиник-фармакологик тадқиқотларда QT интервалини узайиши аниқланган. Дозани ошириб юборилганида беморни синчковлик билан кузатиш ва симптоматик даволашни амалга ошириш лозим. Дозани ўткир ошириб юборилганида меъдани ювиш ҳақида ўйлаб кўриш лозим. Меъданинг шиллиқ қаватини ҳимоя қилиш учун антацидларни эҳтимол қўллаш керак бўлади. Левофлоксацин гемодиализ, перитонеал диализ ва мунтазам амбулатория перитонеал диализи воситасида организмдан чиқарилмайди. Махсус антидоти йўқ.

Чиқарилиш шакли

Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган 500 мг ли таблеткалар. 7 таблетка блистерда. 1 блистер қўллаш бўйича йўриқномаси билан картон қутига жойланган.

Мефлоцид™ қобиқ билан қопланган 750 мг ли таблеткалар. 7 таблетка блистерда. 1 блистер қўллаш бўйича йўриқномаси билан картон қутига жойланган.

Сақлаш шароитлари

25 °С дан юқори бўлмаган ҳароратда, оригинал ўрамида сақлансин.

Яроқлилик муддати

3 йил.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича берилади.

Ишлаб чиқарувчи

Дрогсан Илачлари Сан. ве Тидж. А. Ш.
06760 Чубук/Анкара/Туркия

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
МЕФЛОЦИД™
MEFLOCID™

Торговое название препарата: Мефлоцид™
Действующее вещество (МНН): левофлоксацин (levofloxacin)
Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой
Состав:
Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:
активное вещество: левофлоксацин 500 мг (в форме левофлоксацина гемигидрата 512,46 мг) или левофлоксацин 750 мг (в форме левофлоксацина гемигидрата 768,69 мг);
вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102), кросповидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия стеарилфумарат; Opadry II-85F18422 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид, полиэтиленгликоль, тальк).
Описание: белые, продолговатые таблетки покрытые пленочной оболочкой.
Фармакотерапевтическая группа: антибактериальное средство, фторхинолон.
Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин — антибактериальное средство широкого спектра из группы фторхинолонов для перорального и внутривенного применения.

Будучи антибактериальным средством из группы фторхинолонов, левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гираза и топоизомеразу IV.

Микробиология

Левофлоксацин устойчив в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Левофлоксацин в концентрациях, близких или несколько превышающих ингибирующие концентрации, обычно оказывает бактерицидное действие.

In vitro резистентность к левофлоксацину, возникающая в результате спонтанных мутаций, формируется очень редко, но между левофлоксацином и другими фторхинолонами наблюдалась перекрестная резистентность.

Как *in vitro*, так и в клинических исследованиях левофлоксацин оказывает действие на нижеследующие патогены:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae* (в том числе устойчивые ко многим лекарственным средствам), *Streptococcus pyogenes;*

Аэробные грамотрицательные: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens;*

Другие микроорганизмы: *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.*

Эффективность левофлоксацина в отношении нижеследующих микроорганизмов была продемонстрирована *in vitro*, но в клинических исследованиях не установлена:

Аэробные грамположительные: *Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus* (группа C/F), *Streptococcus* (группа G), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus milleri;* стрептококки группы *Viridans;*

Аэробные грамотрицательные: *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter lwoffii, Bordetella pertussis, Citrobacter (diversus) koseri, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter sakazakii, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Pantoea (Enterobacter) agglomerans, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas flourescens;*

Анаэробные грамположительные: *Clostridium perfringens.*

Фармакокинетика

Левофлоксацин после приема внутрь быстро и полностью всасывается. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность составляет примерно 99%. Фармакокинетика при однократном или повторном пероральном или внутривенном режиме дозирования линейна и предсказуема. Стабильное состояние достигается через 48 часов после ежедневного приема 500 мг или 750 мг. Прием 500 мг левофлоксацина одновременно с приемом пищи удлиняет время достижения максимальной концентрации примерно на 1 час, и максимальная концентрация в плазме крови уменьшается после приема таблеток на 14%, после приема перорального раствора - на 25%. Поэтому рекомендуется принимать Мефлоцид™ таблетки, покрытые оболочкой, за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. При пероральном и внутривенном введении левофлоксацина в одинаковых дозах фармакокинетика схожа и сопоставима, поэтому пероральный и внутривенный пути ведения могут быть взаимозаменяемы.

Левофлоксацин стереохимически стабилен в плазме и моче, метаболически не превращается в свой энантиомер. После приема внутрь 87% от принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 48 часов, 4% от принятой дозы выводится в течение 72 часов с фекалиями. Левофлоксацин метаболизируется в очень незначительном количестве и в основном выводится с мочой в неизменном виде. При пероральном и внутривенном введении в однократной и повторной дозах период полувыведения примерно в пределах 6-8 часов.

Показания к применению

Мефлоцид™ таблетки, покрытые оболочкой, показаны при следующих, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами инфекциях у взрослых:

- Острый гайморит
- Обострение хронического бронхита
- Внебольничная пневмония
- Осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая пиелонефрит
- Хронический бактериальный простатит
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы

Мефлоцид™ таблетки, покрытые оболочкой, применяют 1 или 2 раза в день. Доза корректируется в зависимости от характера, тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого патогена.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания.

Мефлоцид™ таблетки, покрытые оболочкой, принимают внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. При необходимости в коррекции дозы допускается деление таблеток. Таблетки можно принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Для того чтобы предотвратить снижение всасывания Мефлоцид™ таблеток, покрытых оболочкой, таблетки следует принимать за 2 часа до или после приема солей железа, антацидов или сукральфата.

Режим дозирования у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин)

Показание	Суточная доза (в зависимости от тяжести инфекции)	Продолжительность лечения
Острый гайморит	500-750 мг 1 раз в день	10-14 дней
Обострение хронического бронхита	250-750 мг 1 раз в день	7-10 дней
Внебольничная пневмония	500-750 мг 1 или 2 раза в день	7-14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая пиелонефрит	250 мг 1 раз в день	7-10 дней
Хронический бактериальный простатит	500-750 мг 1 раз в день	28 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	250 мг 1 раз в день или 500-750 мг 1 или 2 раза в день	7-14 дней

Побочные действия

Частота возникновения: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии
Нечасто: грибковые инфекции (и пролиферация других резистентных микроорганизмов).
Со стороны крови и лимфатической системы
Нечасто: лейкопения, эозинофилия;
Редко: нейтропения, тромбоцитопения;
Очень редко: агранулоцитоз;
С неизвестной частотой: панцитопения, гемолитическая анемия.
Со стороны иммунной системы
Очень редко: анафилактический шок;
Анафилактические и анафилактоидные реакции иногда могут развиться уже после введения первой дозы.
С неизвестной частотой: реакции гиперчувствительности.
Со стороны обмена веществ и питания
Нечасто: анорексия;
Очень редко: гипогликемия, особенно у больных с диабетом.
Психические нарушения
Нечасто: бессонница, нервность;
Редко: психотические расстройства, депрессия, спутанность сознания, возбуждение, тревожность;
Очень редко: психотические реакции с суицидальным поведением, включая суицидальные мысли и действия, галлюцинации.
Со стороны нервной системы
Нечасто: головокружение, бессонница, сонливость*;*
Редко: парестезии, тремор, судороги;
Очень редко: сенсорные и сенсомоторные периферические нейропатии, нарушения вкуса и запаха.
Со стороны зрения
Очень редко: нарушения зрения.
Со стороны органа слуха и лабиринтной системы
Нечасто: головокружение;
Очень редко: нарушения слуха.
Со стороны сердечно-сосудистой системы
Редко: тахикардия, гипотензия;
С неизвестной частотой: на ЭКГ удлинение интервала QT.
Со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения
Редко: бронхоспазм, одышка;
Очень редко: аллергический пневмонит.
Со стороны пищеварительной системы
Часто: диарея, тошнота;
Нечасто: рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, запоры*;*
Редко: кровавая диарея, которая может быть симптомом энтероколита, в том числе псевдомембранозного колита.
Со стороны гепатобилиарной системы
Часто: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфотазы, ГГТ).
Редко: повышение уровня билирубина в плазме крови*;*
Очень редко: гепатит
С неизвестной частотой: желтуха, тяжелое поражение функции печени, включая острую печеночную недостаточность.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки
Нечасто: сыпь, зуд;
Редко: крапивница.
Очень редко: ангионевротический отек, реакции фотосенсибилизации.
С неизвестной частотой: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная экссудативная эритема, гипергидроз.
Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут возникнуть уже после введения первой дозы.
Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани
Редко: поражение сухожилий, в том числе тендинит (например, ахиллова сухожилия), артралгия, миалгия;
Очень редко: разрыв сухожилия (может возникнуть в течение 48 часов после начала лечения и быть двусторонним), мышечная слабость (может иметь особое значение для больных с миастенией);
С неизвестной частотой: рабдомиолиз.
Со стороны почек и мочевыводящих путей
Нечасто: повышение уровня креатинина в плазме крови;
Очень редко: острая почечная недостаточность (например, связанная с интерстициальным нефритом).
Общие нарушения и местные реакции
Нечасто: астения.
Очень редко: повышение температуры.
С неизвестной частотой: боль (включая боль в спине, груди и конечностях).
Другие нежелательные явления, связанные с применением фторхинолонов:
- экстрапирамидные симптомы и другие нарушения мышечной координации;
- васкулит гиперчувствительности;
- атаки порфирии у больных с порфирией.

При появлении нежелательных эффектов обращайтесь к врачу.

Противопоказания

Известная повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим антибактериальным средствам из группы хинолонов, а также к вспомогательным веществам, входящим в состав Мефлоцид™ таблеток, покрытых оболочкой.
Эпилепсия.
Поражение сухожилий в анамнезе, связанное с применением антибактериального средства из группы фторхинолонов.
Детский и подростковый возраст.
Беременность и лактация.

Лекарственные взаимодействия

Антациды, сукральфат, соли железа, мультивитамины

Хотя комплексообразование с двухвалентными катионами меньше, чем у других хинолонов, одновременное применение Мефлоцид™ таблеток, покрытых оболочкой, с солями железа, сукральфатом, мультивитаминными препаратами, содержащими катионы металлов (такими как железо) и цинк, антацидами, содержащими магний и алюминий, может отрицательно повлиять на абсорбцию левофлоксацина из желудочно-кишечного тракта и привести к более низким, чем ожидается, концентрациям. Рекомендуется принимать препараты, содержащие эти вещества, за 2 часа до или после приема Мефлоцид™ таблеток, покрытых оболочкой.

Теофиллин

Не сообщалось о взаимодействии левофлоксацина с теофиллином. Применение других хинолонов с теофиллином приводит к снижению плазменной концентрации теофиллина, удлинению периода полувыведения и повышению риска побочных явлений, связанных с применением теофиллина в группах больных. По этой причине при одновременном применении с левофлоксацином следует тщательно контролировать уровень теофиллина и проводить соответствующую коррекцию дозы. Независимо от того, снизился уровень теофиллина или нет, возможны побочные эффекты, в том числе судороги.

Варфарин

В проведенных клинических исследованиях не отмечено взаимодействия между левофлоксацином и варфарином. Однако в постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях усиления эффекта варфарина при одновременном применении с левофлоксацином. При этом наряду с кровотечением наблюдалось увеличение протромбинового времени. При одновременном применении левофлоксацина и варфарина необходим тщательный мониторинг протромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО) и других соответствующих коагуляционных тестов. Пациенты должны находиться под наблюдением в связи с возможным кровотечением.

Циклоспорин

При применении левофлоксацина в присутствии циклоспорина C_{max} и k_e несколько снижаются, показатели T_{max} и $t_{½}$ по сравнению с раздельным применением более низкие, но различия клинически незначительны. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы ни циклоспорина, ни левофлоксацина.

Дигоксин

В проведенных исследованиях не наблюдалось взаимодействия между левофлоксацином и дигоксином. По этой причине при одновременном применении нет необходимости в коррекции дозы ни левофлоксацина, ни дигоксина.

Пробенецид и циметидин

В проведенных клинических исследованиях применение левофлоксацина с пробенецидом и циметидином по сравнению с отдельным применением левофлоксацина при отсутствии изменения в скорости и количестве всасывания наблюдалось повышение показателей AUC и $T_{1/2}$ на 27-38% и 30%, снижение показателей CL/F и CL на 21-35%. Хотя эти изменения и являются статистически значимыми, но недостаточны, чтобы проводить коррекцию дозы левофлоксацина при одновременном применении с пробенецидом и циметидином.

НПВС

При одновременном применении НПВС с хинолонами, в том числе с левофлоксацином, может повыситься риск стимуляции ЦНС и судорог.

Противодиабетические средства

При одновременном применении хинолонов с противодиабетическими средствами возможны изменения в уровнях глюкозы в крови, в том числе гипергликемия и гипогликемия, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы в крови у больных, получающих одновременно противодиабетические средства и левофлоксацин.

Особые указания

При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P.aeruginosa*, возможно, потребуется комбинация с другими антибиотиками.

Если в период лечения или после него наблюдается тяжелая упорная и/или кровавая диарея, следует помнить о возможности псевдомембранозного энтероколита, связанного с *Clostridium difficile*. При подозрении на это лечение Мефлоцид™ таблетками, покрытыми оболочкой, следует немедленно прекратить и, не задерживая, начать соответствующее поддерживающее и/или специфическое лечение. При таком клиническом состоянии препараты, подавляющие перистальтику кишечника, противопоказаны.

При применении антибактериальных средств из группы фторхинолонов в редких случаях возможен тендинит, который в отдельных случаях может привести к разрыву ахиллова сухожилия. Это нежелательное явление может возникнуть через 48 часов после начала лечения и быть билатеральным. Риск тендинита и разрыва сухожилия возрастает у пожилых больных и у принимающих кортикостероиды, поэтому при применении Мефлоцид™ таблеток, покрытых оболочкой, необходимо наблюдать за такими пациентами. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить терапию Мефлоцид™ таблетками, покрытыми оболочкой, и начать соответствующее лечение (то есть обеспечить поврежденному сухожилию покой).

Как и другие фторхинолоны, Мефлоцид™ следует применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам, с предшествующим поражением головного мозга, одновременно с препаратами, снижающими судорожную готовность, такими как фенбуфен или сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами или теофиллином.

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, так как сообщалось о гемолитических реакциях при применении антибактериальных средств из группы хинолонов у данной группы больных.

При почечной недостаточности доза Мефлоцид™ таблеток, покрытых оболочкой, регулируется с учетом клиренса креатинина.

Несмотря на то что фотосенсибилизация при применении левофлоксацина наблюдается очень редко, пациентам не рекомендуется подвергаться сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению, такому как пребывание в солярии.

В связи с тем что некоторые побочные эффекты, наблюдаемые при лечении Мефлоцид™ таблетками, покрытыми оболочкой, могут ухудшать способность к концентрации внимания и реакционную способность, это может представлять собой определенный риск, особенно при управлении транспортными средствами и рабочей техникой.

Как и при применении других хинолонов, сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, в том числе симптоматической гипер- или гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, одновременно получающих пероральные гипогликемические средства (глибурид/глибенкламид) или инсулин. У этих больных следует внимательно следить за уровнем глюкозы в крови. При возникновении гипогликемической реакции у больного, получающего лечение Мефлоцид™таблетками, покрытыми оболочкой, следует немедленно прекратить лечение и провести соответствующую терапию.

При применении хинолонов, в том числе левофлоксацина, сообщалось о серьезных, и иногда фатальных, реакциях гиперчувствительности и/или анафилактическом шоке.Такого типа реакции часто появляются после приема первой дозы. Некоторые реакции наблюдаются одновременно с сердечно-сосудистым коллапсом, гипотензией/шоком, судорогами, потерей сознания, чувством жжения кожи, ангионевротическим отеком, одышкой, крапивницей, зудом и другими серьезными кожными реакциями. При первой же кожной сыпи или других каких-либо симптомах гиперчувствительности следует немедленно прекратить лечение левофлоксацином. При серьезных острых реакциях гиперчувствительности может потребоваться применение эпинефрина, а также кислорода, внутривенных жидкостей, антигистаминных средств, кортикостероидов, прессорных аминов и проведение дргих реанимационных мероприятий, в том числе обеспечение проходимости дыхательных путей.

Как и при лечении другими антибиотиками, применение левофлоксацина, особенно длительное, может привести к размножению резистентных микроорганизмов, поэтому при повторном лечении учитывается состояние пациента. В случае появления во время лечения суперинфекции должны быть приняты соответствующие меры.

Левофлоксацин может быть причиной синдрома удлинения интервала *QT* или *Torsades de Pointes*, поэтому не следует применять у пациентов в случаях уточненного или возможного диагноза врожденное удлинение интервала *QT* или *Torsades de Pointes*.

Применение во время беременности и в период лактации

Беременность

В связи с отсутствием достаточных исследований не следует применять у беременных женщин.

Лактация

В связи с отсутствием адекватных и хорошо контролируемых исследований не следует применять у кормящих женщин.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами

В связи с тем что некоторые побочные эффекты, наблюдаемые при применении левофлоксацина, могут ухудшать способность к концентрации внимания и реакционную способность, это может представлять собой определенный риск, особенно при таких состояниях, как управление транспортными средствами и рабочей техникой.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и не использовать после истечения срока годности.

Передозировка

Ожидаемые симптомы острой передозировки препаратом проявляются на уровне центральной нервной системы в виде спутанности сознания, головокружения, нарушения сознания, эпиприпадков, со стороны желудочно-кишечного тракта — в виде тошноты и эрозии слизистой оболочки желудка.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных супра-терапевтическими дозами левофлоксацина, было установлено удлинение интервала QT.

При передозировке следует тщательно наблюдать за больным и проводить симптоматическое лечение. При острой передозировке следует подумать о промывании желудка. Для защиты слизистой оболочки желудка возможно применение антацидов. Левофлоксацин не выводится посредством гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Специфического антидота не существует.

Форма выпуска

Мефлоцид™ 500 мг таблетки, покрытые оболочкой. 7 таблеток в блистере.1 блистер в комплекте с инструкцией по применению упакован в картонную коробку.

Мефлоцид™ 750 мг таблетки, покрытые оболочкой. 7 таблеток в блистере. 1 блистер в комплекте с инструкцией по применению упакован в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Производитель

Дрогсан Илачлары Сан. ве Тидж. А. Ш.
06760 Чубук/Анкара/Турция