

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛЕФЛОК
(LEFLOCK)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, жовтий захід FCF (Е 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J01M A12.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий синусит; загострення хронічного бронхіту; інфекції шкіри та м'яких тканин; у складі комплексної терапії стійких до лікування форм туберкульозу; негоспітальна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції нирок і сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит та простатит.

Противоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин. Епілепсія, наявність скарг на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Доза залежить від типу та тяжкості інфекції і чутливості мікроорганізму до препарату.

Для лікування дорослих з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, зазвичай рекомендують такі дози препарату:

Таблиця 1

Показання	Добова доза	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування**
Гострі синусити	500 мг	1 раз	10-14 днів
Загострення хронічного бронхіту	250-500 мг	1 раз	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500-1000 мг	1-2 рази	7-14 днів
Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів	250 мг	1 раз	3 дні
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит	250 мг	1 раз	7-10 днів
Інфекції шкіри і м'яких тканин	500-1000 мг	1-2 рази	7-14 днів

*У комбінації з антибіотиками з дією на анаеробні збудники.

** Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування препаратом

ОРИГІНАЛ

Лефлок принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв)

Для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв, рекомендовані такі дози:

Таблиця 2

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
	250 мг/24 год	500 мг/24 год	500 мг/12 год
50-20 мл/хв	перша доза: 250 мг наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг наступні: 250 мг/24 год	перша доза: 500 мг наступні: 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	перша доза: 250 мг наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/12 год
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹)	перша доза: 250 мг наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/24 год

¹ – Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки.

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози.

Побічні реакції.

Побічні реакції описуються відповідно до класів систем органів MedRA, наведених нижче.

Частота визначається, виходячи з наступного умовного позначення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10\ 000$), невідомо (не може бути оцінено, виходячи з наявних даних).

У рамках кожної класифікації частота небажаних ефектів наведена у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії: нечасто – мікози (та проліферація інших резистентних мікроорганізмів).

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; дуже рідко – агранулоцитоз; частота невідома – панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко – анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»).

Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози: частота невідома – підвищена чутливість (гіперчутливість) (див. розділ «Особливості застосування»).

Метаболічні порушення: нечасто – анорексія; дуже рідко – гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: нечасто – безсоння, нервовість; рідко – психотичні розлади, депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєність; дуже рідко – психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення, головний біль, сонливість; рідко – судоми, тремор, парестезія; дуже рідко – сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агевзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху).

З боку органа зору: дуже рідко – зорові порушення.

З боку органа слуху: нечасто – вертиго; дуже рідко – порушення слуху; частота невідома – дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія: частота невідома – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Особливості застосування» (подовження інтервалу QT) та розділ «Передозування»), артеріальна гіпотензія.

З боку системи дихання: рідко – бронхоспазм, диспное; дуже рідко – алергічний пневмоніт.

З боку травного тракту: часто – діарея, нудота; нечасто – блювання, біль у животі, диспепсія, здуття живота, запори; рідко – діарея геморагічна, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП); нечасто – підвищення білірубіну крові: дуже рідко – гепатит; частота невідома – повідомлялося про випадки жовтяниці та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри: нечасто – висипання, свербіж; рідко – уртикарія; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, гіпергідроз. Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції навіть після прийому першої дози.

З боку кістково-м'язової системи: рідко – ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля), артралгія, міалгія; дуже рідко – розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»). Ця небажана побічна дія може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг. Можлива м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію gravis; частота невідома – ураження мускулатури (рабдоміоліз).

З боку сечовивідної системи: нечасто – підвищені показники креатиніну в сироватці крові: дуже рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади: нечасто – астенія; дуже рідко – пірексія; частота невідома – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолону, наступні:

- екстрапірамідні симптоми та інші порушення координації рухів;
- гіперсенситивний васкуліт;
- напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

Передозування.

Симптоми: сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості і напади судом, нудота, ураження слизових оболонок. При застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження QT-інтервалу.

Лікування. Промивання шлунка, проведення ретельного спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ, застосування антацидних засобів. Терапія симптоматична.

Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний, не є ефективним засобом для виведення левофлоксацину з організму. Специфічного антидоту не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дані про безпеку застосування препарату Лефлок при вагітності або у період годування груддю обмежені. Враховуючи це, а також імовірність негативної дії хінолонів на суглобові хрящі у період зростання, слід уникати застосування препарату Лефлок при вагітності або у період годування груддю.

Діти.

Лефлок протипоказаний для лікування дітей через імовірність ушкодження суглобових хрящів.

Особливості застосування.

При дуже тяжкому перебігу пневмоній, спричиненої пневмококами, препарат Лефлок може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Тендиніт та розриви сухожиль. Рідко можуть траплятися випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля та може призвести до розриву сухожиль. Ризик тендиніту та

розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Тому необхідним є ретельне спостереження за такими пацієнтами, якщо їм призначають препарат Лефлок.

Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо вони спостерігають симптоми появи тендиніту. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Лефлок слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Захворювання, викликані Clostridium difficile. Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом Лефлок, може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити прийом препарату Лефлок, і пацієнтів слід одразу ж лікувати підтримуючими засобами ± специфічна терапія (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом. Лефлок протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі, та, які у випадку з іншими хінолонами, слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як, пацієнти з попередніми ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, і, таким чином, левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із порушеною функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості). Левофлоксацин може час від часу спричинити тяжкі потенційно фатальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку), після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування і негайно звернутися до лікаря.

Гіпоглікемія. Як і у випадку з усіма хінолонами, повідомлялося про випадки гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами перорально (наприклад, глібенкламідом), чи інсуліном. Рекомендується ретельне спостереження за рівнями глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Профілактика фотосенсибілізації. Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій).

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К. Унаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Лефлок у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовувати одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції. Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT. Слід з обережністю ставитися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику для подовження інтервалу QT, наприклад:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди);
- невідкоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- пацієнти літнього віку;
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. Розділ «Спосіб застосування та дози» (Пацієнти літнього віку), розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», розділ «Побічні реакції», розділ «Передозування»).

Периферична нейропатія. Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію, яка швидко настає у пацієнтів, які приймають фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, щоб попередити виникнення незворотного стану.

Опіати. У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Гепатобіліарні порушення. Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад, сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи болі в області живота.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Лефлок може спричинити запаморочення або скутість суглобів, сонливість, порушення зору, а також знижувати здатність до концентрації уваги і швидкість психомоторних реакцій. Це слід враховувати при необхідності застосування препарату в осіб, діяльність яких пов'язана з керуванням автомобілем, обслуговуванням машин і механізмів, з виконанням робіт у нестійкому положенні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди. Абсорбція Лефлоку суттєво зменшується при одночасному прийомі з антацидами, які містять магній та алюміній, а також з препаратами, які містять солі заліза. Рекомендований проміжок часу між прийомами Лефлоку та названими препаратами має становити не менше 2 годин. Біодоступність Лефлоку значно зменшується при одночасному прийомі із сукралфатом. Проміжок часу між прийомами цих препаратів має становити не менше 2 годин.

Вплив інших лікарських засобів на препарат Лефлок.

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порогу при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин. Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Інша інформація. На фармакокінетику левофлоксацину не чинить ніякого клінічно значущого впливу одночасне застосування з наступними лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив препарату Лефлок на інші лікарські засоби.

Циклоспорин. Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному застосуванні з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К. При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином), повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди). (Див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

Не рекомендується застосування левофлоксацину одночасно з алкоголем.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, є S-енантіомером рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії. У якості антибактеріального препарату з групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) чи площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою (подавляючою) концентрацією (МІК (МПК)).

Механізм резистентності. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами протибактеріальних засобів.

Межові значення. Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відрізняють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у нижче наведеній таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (20.06.2006):

Таблиця 3

Патогенні мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ³	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ – Межове значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми було збільшено з 1 до 2 з метою стримування росту диких штамів цього мікроорганізму, що демонструють варіабельність даного параметра. Межові значення стосуються терапії високих доз.

² – Штами з величинами МІК вище межового значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми є дуже рідкісними чи про них ще не повідомлялося. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити, і якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у довідкову лабораторію.

³ – Межові значення МІК, не пов'язані з видами, було визначено, переважно виходячи з даних фармакокінетики/фармакодинаміки, та є незалежними від розподілу МІК певних видів. Вони використовуються лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не використовуються для видів, де тестування на чутливість не рекомендується чи для яких не існує достатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамнегативні анаероби).

Антибактеріальний спектр.

Поширеність резистентності може змінюватися географічно і в часі для окремих видів, і бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність препарату, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види.

Аеробні грампозитивні бактерії.

*Staphylococcus aureus** метицилін-чутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, групи С та G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* *, *Streptococcus pyogenes* *

Аеробні грамнегативні бактерії.

*Burkholderia cepacia*** , *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae* *, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* *, *Moraxella catarrhalis* *, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії.

Peptostreptococcus.

Інші.

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

Види, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною.

Аеробні грампозитивні бактерії.

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus aureus* метицилін-резистентний, коагулазо-негативний *Staphylococcus spp*.

Аеробні грамнегативні бактерії.

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

Анаеробні бактерії.

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus*** , *Bacteroides thetaiotamicron*** , *Bacteroides vulgatus*** , *Clostridium difficile***.

*Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів у затверджених клінічних показаннях.

**Природна проміжна чутливість.

Інші дані.

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення.

Після внутрішньовенного введення препарат накопичується у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті тканини легенів (концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові), сечі. У спинномозкову рідину левофлоксацин потрапляє погано.

Розподіл. Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект левофлоксацину при застосуванні 500 мг 1 раз на добу при багатократному застосуванні практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після застосування доз по 500 мг двічі на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

Проникнення у тканини та рідини організму.

Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів (БСТЛ).

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після застосування 500 мг перорально становили 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом 1 години після прийому препарату.

Проникнення у тканини легенів. Максимальні концентрації левофлоксацину у тканинах легенів після застосування 500 мг перорально становили приблизно 11,3 мкг/г та досягалися через 4-6 годин після застосування препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

Проникнення у вміст пухлинок. Максимальні концентрації левофлоксацину 4-6,7 мкг/мл у вмісті пухлинок досягалися через 2-4 години після застосування препарату протягом 3 днів при дозах 500 мг 1 чи 2 рази на добу відповідно.

Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину. Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Проникнення у тканини простати. Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягали 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

Концентрація у сечі. Середня концентрація у сечі через 8-12 годин після одноразового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг або 500 мг левофлоксацину становили 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

Біотрансформація. Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним, його хіральна структура не зізнає інверсії.

Виведення. Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення відбувається зазвичай через нирки (понад 85 % введеної дози). Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи є взаємозамінними.

Лінійність. Левофлоксацин проявляє лінійну фармакокінетику у діапазоні доз від 50 до 600 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю. На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з нижченаведеної таблиці:

Таблиця 4

Кліренс креатиніну (мл/хв)	<20	20-40	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	35	27	9

Пацієнти літнього віку. Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності. Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки по 250 мг: таблетки, вкриті оболонкою, світло-рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею, з рискою;
- таблетки по 500 мг: таблетки довгастої форми, вкриті оболонкою, світло-рожевого кольору, із двоопуклою поверхнею, з рискою.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 5 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЛЕФЛОК
(LEFLOCK)

Состав:

действующее вещество: levofloxacin;

1 таблетка содержит левофлоксацина гемигидрата 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон, тальк, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E 171), макрогол 4000, желтый закат FCF (E 110).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны. Код АТС J01M A12.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; обострение хронического бронхита; инфекции кожи и мягких тканей; в составе комплексной терапии устойчивых к терапии форм туберкулеза; негоспитальная пневмония; осложненные и неосложненные инфекции почек и мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, простатит.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим фторхинолонам или к какому-либо из вспомогательных веществ. Эпилепсия, наличие жалоб на побочные реакции со стороны сухожилий при предварительном лечении хинолонами. Периоды беременности или кормления грудью. Детский возраст.

Способ применения и дозы.

Доза зависит от типа и тяжести инфекции и чувствительности микроорганизма к препарату. Для лечения взрослых с нормальной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет более 50 мл/мин, обычно рекомендуют следующие дозы препарата:

Таблица 1

Показания	Суточная доза	Количество приемов за сутки	Длительность лечения**
Острые синуситы	500 мг	1 раз	10-14 дней
Обострение хронического бронхита	250-500 мг	1 раз	7-10 дней
Негоспитальная пневмония	500-1000 мг	1-2 раза	7-14 дней
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250 мг	1 раз	3 дня
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	250 мг	1 раз	7-10 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	500-1000 мг	1 - 2 раза	7-14 дней

* В комбинации с антибиотиками, действующими на анаэробные возбудители.

** Длительность лечения зависит от течения болезни. Как и при применении других противобактериальных средств, рекомендуется продолжать лечение препаратом Лефлок, по

ОРИГИНАЛ

крайней мере, в течение 48-72 часов после нормализации температуры тела или подтвержденного микробиологическими тестами уничтожения возбудителей.

Дозирование для пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин)

Для пациентов с нарушенной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин, рекомендованы такие дозы:

Таблица 2

Клиренс креатинина	Режим дозирования (зависит от тяжести инфекции)		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
50-20 мл/мин	первая доза: 250 мг последующие: 125 мг/24 час	первая доза: 500 мг последующие: 250 мг/24 час	первая доза: 500 мг последующие: 250 мг/12 час
19-10 мл/мин	первая доза: 250 мг последующие: 125 мг/48 час	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/24 час	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/12 час
< 10 мл/мин (а также при гемодиализе и ХАПД ¹)	первая доза: 250 мг последующие: 125 мг/48 час	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/24 час	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/24 час

¹ – После гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

Дозирование для пациентов с нарушенной функцией печени. Коррекция дозы не требуется, так как левофлоксацин незначительно метаболизируется в печени.

Дозирование для пациентов пожилого возраста. Если функция почек не нарушена, нет необходимости в коррекции дозы.

Побочные реакции.

Побочные реакции описываются в соответствии с классами систем органов MedRA, приведенных ниже. Частота определяется, исходя из следующего условного обозначения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10\ 000$); неизвестно (не может быть оценено, исходя из имеющихся данных).

В рамках каждой классификации частота нежелательных эффектов приведена в порядке уменьшения по степени тяжести.

Инфекции и инвазии: нечасто – микозы (и пролиферация других резистентных микроорганизмов).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, эозинофилия; редко – тромбоцитопения, нейтропения; очень редко – агранулоцитоз; частота неизвестна – панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок (см. раздел «Особенности применения»). Анафилактические и анафилactoидные реакции могут иногда возникать даже после приема первой дозы; частота неизвестна – повышенная чувствительность (гиперчувствительность) (см. раздел «Особенности применения»).

Метаболические нарушения: нечасто – анорексия; очень редко – гипогликемия, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны психики: нечасто – бессонница, нервозность; редко – психотические расстройства, депрессия, спутанность сознания, тревожность, агитация, обеспокоенность; очень редко – психотические реакции с самодеструктивным поведением, включая суицидальную направленность мышления или действий (см. раздел «Особенности применения»), галлюцинации.

Со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, головная боль, сонливость; редко – судороги, тремор, парестезия; очень редко – сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса), включая агевзию (потеря вкуса), паросмия (нарушение обоняния), включая аносию (отсутствие обоняния).

Со стороны органа зрения: очень редко – зрительные нарушения.

Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго; очень редко – нарушение слуха; частота неизвестна – звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия; частота неизвестна – удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. раздел «Особенности применения») (удлинение интервала QT) и раздел «Передозировка»), артериальная гипотензия.

Со стороны системы дыхания: редко – бронхоспазм, диспноэ; очень редко – аллергический пневмонит.

Со стороны пищеварительного тракта: часто – диарея, тошнота; нечасто – рвота, боль в животе, диспепсия, вздутие живота, запоры; редко – диарея геморрагическая, что в очень редких случаях может свидетельствовать об энтероколите, включая псевдомембранозный колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение показателей печеночных энзимов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП); нечасто – повышение билирубина крови; очень редко – гепатит; частота неизвестна – сообщалось о случаях желтухи и тяжелом поражении печени, включая случаи острой печеночной недостаточности, при приеме левофлоксацина, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи: нечасто – высыпания, зуд; редко – уртикария; очень редко – ангионевротический отек, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, эксудативная мультиформная эритема, гипергидроз. Иногда могут возникать кожно-слизистые реакции даже после приема первой дозы.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – поражение сухожилий (см. раздел «Особенности применения»), в том числе их воспаления (тендинит) (например, ахиллового сухожилия), артралгия, миалгия; очень редко – разрыв сухожилия (см. раздел «Особенности применения»). Это нежелательное побочное действие может обнаружиться в течение 48 ч от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных с тяжелой миастенией *gravis*; частота неизвестна – поражение мускулатуры (рабдомиолиз).

Со стороны мочевыводящей системы: нечасто – повышенные показатели креатинина в сыворотке крови; очень редко – острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита).

Общие расстройства: нечасто – астения; очень редко – пирексия; частота неизвестна – боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

Среди других нежелательных побочных эффектов, ассоциирующихся с приемом фторхинолонов, следующие:

- экстрапирамидные симптомы и другие нарушения координации движений;
- гиперсенситивный васкулит;
- приступы порфирии у пациентов с наличием порфирии.

Передозировка.

Симптомы: спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания и приступы судорог, тошнота, поражения слизистых оболочек. При применении доз, выше терапевтических, наблюдалось удлинение интервала QT.

Лечение. Промывание желудка, проведение тщательного наблюдения за пациентом, включая ЭКГ, применение антацидных средств. Терапия симптоматическая.

Гемодиализ, в том числе перитонеальный, не является эффективным средством для выведения левофлоксацина из организма. Специфический антидот не существует.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Клинические данные о безопасности применения препарата Лефлок при беременности или в период кормления грудью ограничены. Учитывая это, а также вероятность отрицательного действия хинолонов на суставные хрящи в период роста, следует избегать применения препарата Лефлок при беременности или в период кормления грудью.

Дети.

Лефлок противопоказан для лечения детей из-за вероятности поражения суставных хрящей.

Особенности применения.

При очень тяжелом течении пневмонии, вызванной пневмококками, препарат Лефлок может не дать оптимального терапевтического эффекта.

Госпитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, могут требовать комбинированной терапии.

Тендинит и разрывы сухожилий. Редко могут возникать случаи тендинита. Чаще всего это касается ахиллового сухожилия и может привести к разрыву сухожилия. Риск тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов пожилого возраста и у пациентов, которые принимают кортикостероиды. Поэтому необходимым является тщательное наблюдение за такими пациентами, если им назначают препарат Лефлок. Пациентам нужно проконсультироваться с врачом, если они наблюдают симптомы появления тендинита. При подозрении на тендинит лечение препаратом Лефлок нужно немедленно прекратить и начать соответствующее лечение (например, обеспечив иммобилизацию сухожилия).

Заболевания, вызванные *Clostridium difficile*. Диарея, особенно в тяжелых случаях, персистирующая и/или геморрагическая, во время или после лечения препаратом Лефлок, может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которой является псевдомембранозный колит. Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит, нужно немедленно прекратить прием препарата Лефлок, и пациентов нужно сразу же лечить поддерживающими средствами ± специфическая терапия (например, пероральный прием ванкомицина). Средства, угнетающие моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

Пациенты, склонные к судорогам. Лефлок противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе, и, как в случае с другими хинолонами, нужно применять с чрезвычайной осторожностью пациентам, склонным к судорогам, таким как пациенты с предыдущими поражениями центральной нервной системы, при одновременной терапии фенбуфеном и подобными ему нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами или лекарствами, повышающими судорожную готовность (снижают судорожный порог), такими как теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае появления судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Пациенты с латентными или имеющимися дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть подвержены гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, и, таким образом, левофлоксацин им следует применять с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью. Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно через почки, требуется коррекция дозы для больных с ослабленной функцией почек (почечной недостаточностью) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Реакции повышенной чувствительности (гиперчувствительности). Левофлоксацин может периодически вызывать тяжелые, потенциально фатальные реакции повышенной чувствительности (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока), после применения начальной дозы (см. раздел «Побочные реакции»). В этом случае пациентам следует прекратить лечение и немедленно обратиться к врачу.

Гипогликемия. Как и в случае со всеми хинолонами, сообщалось о случаях гипогликемии, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом, которые получали сопутствующую терапию гипогликемическими средствами перорально (например, глибенкламидом) или инсулином. Рекомендуется тщательное наблюдение за уровнями глюкозы в крови у пациентов, больных сахарным диабетом (см. раздел «Побочные реакции»).

Профилактика фотосенсибилизации. Хотя фотосенсибилизация возникает очень редко при приеме левофлоксацина, с целью ее избежания пациентам не рекомендуется без особой необходимости подвергаться воздействию сильных солнечных лучей или искусственного УФ-излучения (например, лампы искусственного ультрафиолетового излучения, солярий).

Пациенты, которые получали антагонисты витамина К. Вследствие возможного увеличения показателей коагуляционных тестов (ПВ/международное нормализованное соотношение) и/или кровотечения у пациентов, принимавших Лефлок в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), за коагуляционными тестами следует наблюдать, если эти лекарственные средства применять одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Психотические реакции. Сообщалось о психотических реакциях у пациентов, принимающих хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях они прогрессировали до суицидальных мыслей и самодеструктивного поведения, иногда только после приема одной дозы левофлоксацина (см. раздел «Побочные реакции»). В случае, если у пациента возникают эти реакции, прием левофлоксацина следует прекратить и прибегнуть к соответствующим мерам. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими расстройствами или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

Удлинение интервала QT. Следует с осторожностью относиться к применению фторхинолонов, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, например:

- врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- сопутствующее применение лекарственных средств, известных своей способностью удлинять интервал QT (например, противоаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- пациенты пожилого возраста;
- болезни сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия) (см. Раздел «Способ применения и дозы» (Пациенты пожилого возраста), раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», раздел «Побочные реакции», раздел «Передозировка»).

Периферическая нейропатия. Сообщалось о быстро наступающей сенсорной или сенсомоторной периферической нейропатии у пациентов, которые принимали фторхинолоны, включая левофлоксацин. Прием левофлоксацина нужно прекратить, если у пациента наблюдаются симптомы нейропатии, чтобы предупредить возникновение необратимого состояния.

Опиаты. У пациентов, которые получали левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость подтвердить положительные результаты на опиаты с помощью более специфических методов.

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Лефлок может вызывать головокружение или скованность суставов, сонливость, нарушения зрения, а также снижать способность к концентрации внимания и скорость психомоторных реакций. Это следует учитывать при необходимости применения препарата у лиц, деятельность которых связана с управлением автомобилем, обслуживанием машин и механизмов, с выполнением работ в неустойчивом положении.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Антациды. Абсорбция Лефлока существенно уменьшается при одновременном приеме с антацидами, содержащими магний и алюминий, а также с препаратами, содержащими соли железа. Рекомендованный промежуток времени между приемами Лефлока и названными препаратами должен составлять не менее 2 часов. Биодоступность Лефлока значительно уменьшается при одновременном приеме с сукралфатом. Промежуток времени между приемами этих препаратов должен составлять не менее 2 часов.

Влияние других лекарственных средств на препарат Лефлок.

Теofilлин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теofilлином. Тем не менее, возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теofilлином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими агентами, которые уменьшают судорожный порог. Концентрация

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

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

Другая информация. На фармакокинетику левофлоксацина не оказывает никакого клинически значимого влияния одновременное применение со следующими лекарственными средствами: карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином.

Влияние препарата Лефлок на другие лекарственные средства.

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

Антагонисты витамина К. При одновременном применении с антагонистами витамина К (например, варфарином), сообщалось о повышении коагуляционных тестов ПТВ/международное нормализованное соотношение) и/или кровотечениях, которые могут быть выраженными. Учитывая это, пациентам, которые получают параллельно антагонисты витамина К, необходимо осуществлять контроль показателей коагуляции (см. раздел «Особенности применения»).

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT. Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, нужно применять с осторожностью пациентам, которые получают лекарственные средства, известными своей способностью удлинять интервал QT (например, противоаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты и макролиды). (См. раздел «Особенности применения» (Удлинение интервала QT).

Не рекомендуется прием левофлоксацина одновременно с алкоголем.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Левофлоксацин – синтетическое антибактериальное средство группы фторхинолонов, является S-энантиомером рацемической смеси лекарственного средства офлоксацина.

Механизм действия. В качестве антибактериального препарата из группы фторхинолонов левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразу IV.

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

Механизм резистентности. Основной механизм резистентности – это следствие мутации в генах *gyr-A*. *In vitro* существует перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Благодаря механизму действия обычно не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами противобактериальных средств.

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

Клинические граничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (20.06.2006)

Таблица 3

Патогенные микроорганизмы	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

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

¹ – Граничное значение МИК между чувствительными и промежуточно чувствительными (умеренно резистентными) штаммами было увеличено с 1 до 2 с целью сдерживания роста диких штаммов этого микроорганизма, которые демонстрируют вариабельность данного параметра. Граничные значения касаются терапии высоких доз.

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

³ – Граничные значения МИК, не связанные с видами, были определены, преимущественно исходя из данных фармакокинетики/фармакодинамики, и являются независимыми от распределения МИК определенных видов. Они используются только для видов, которым не было определено конкретное для вида граничное значение, и не используются для видов, где тестирование на чувствительность не рекомендуется или для которых не существует достаточных доказательств относительно сомнительных видов (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамотрицательные анаэробы).

Антибактериальный спектр.

Распространенность резистентности может варьировать и географически и по времени для отдельных видов, и желательно получить местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости нужно обратиться за советом к специалисту, когда местная распространенность резистентности является такой, что полезность препарата, по крайней мере при некоторых типах инфекций, является сомнительной.

Обычно чувствительные виды.

Аэробные грамположительные бактерии.

*Staphylococcus aureus** метицилин-чувствительный, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, группы С и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes* *

Аэробные грамотрицательные бактерии.

*Burkholderia cepacia****, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Moraxella catarrhalis**, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*

Анаэробные бактерии.

Peptostreptococcus.

Прочие.

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

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

Аэробные грамположительные бактерии.

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus aureus* метицилин-резистентный, коагулазо-негативный, *Staphylococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные бактерии.

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

Анаэробные бактерии.

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus*** , *Bacteroides thetaiotamicron*** , *Bacteroides vulgatus*** *Clostridium difficile* **.

*Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных изолятов в утвержденных клинических показаниях.

**Естественная промежуточная чувствительность.

Другие данные.

Госпитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, могут потребовать комбинированной терапии.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального введения. После внутривенного введения препарат накапливается в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете ткани легких (концентрация в легких превышает таковую в плазме крови), моче. В спинномозговую жидкость левофлоксацин попадает плохо.

Распределение. Приблизительно 30-40 % левофлоксацина связывается с протеином сыворотки крови. Кумуляционный эффект левофлоксацина при применении 500 мг 1 раз в сутки при многократном введении практически отсутствует. Существует незначительный, но предвиденный кумуляционный эффект после применения доз по 500 мг дважды в сутки. Стабильное состояние достигается в течение 3 дней.

Проникновение в ткани и жидкости организма.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, бронхиальный секрет тканей легких (БСТЛ).

Максимальная концентрация левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете легких после применения 500 мг перорально составляли 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл соответственно. Эти показатели достигались в течение 1 часа после приема препарата.

Проникновение в ткани легких. Максимальные концентрации левофлоксацина в тканях легких после применения 500 мг перорально составляли приблизительно 11,3 мкг/г и достигались через 4-6 часов после применения препарата. Концентрация в легких превышает таковую в плазме крови.

Проникновение в содержимое пустул. Максимальные концентрации левофлоксацина 4-6,7 мкг/мл в содержимом пустул достигались через 2-4 часа после применения препарата в течение 3 дней при дозах 500 мг 1 или 2 раза в сутки соответственно.

Проникновение в цереброспинальную (спинномозговую) жидкость. Левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость.

Проникновение в ткани простаты. После применения 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3 дней средние концентрации в ткани простаты достигали 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г и 2 мкг/г соответственно через 2 часа, 6 часов и 24 часа; средний коэффициент концентраций простата/плазма составлял 1,84.

Концентрация в моче. Средняя концентрация в моче через 8-12 часов после однократного приема перорально дозы 150 мг, 300 мг или 500 мг левофлоксацина составляли 44 мг/л, 91 мг/л и 200 мг/л соответственно.

Биотрансформация. Левофлоксацин метаболизируется в очень незначительной степени, метаболитами являются дисметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Эти метаболиты составляют менее 5 % количества препарата, который выделяется с мочой. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и его хиральная структура не претерпевает инверсии.

Выведение. После перорального и внутривенного введения левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно (период полувыведения составляет 6-8 часов). Выведение происходит обычно почками (свыше 85 % введенной дозы).

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального введения, что свидетельствует о том, что эти пути введения (пероральный и внутривенный) являются взаимозаменяемыми.

Линейность. Левофлоксацин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 50 до 600 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью. На фармакокинетику левофлоксацина влияет почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается почечное выведение и клиренс, а период полувыведения увеличивается, как видно из нижеследующей таблицы:

Таблица 4

Клиренс креатинина (мл/мин)	<20	20-40	50-80
Почечный клиренс (мл/мин)	13	26	57
Период полувыведения (часы)	35	27	9

Пациенты пожилого возраста. Нет значительных отличий в фармакокинетике левофлоксацина у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, кроме отличий, связанных с клиренсом креатинина.

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

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 250 мг: таблетки, покрытые оболочкой, светло-розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской;

таблетки по 500 мг: таблетки продолговатой формы, покрытые оболочкой, светло-розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 5 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение. Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Дата последнего пересмотра.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу