

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛЕФЛОК**  
**(LEFLOCK)**

**Склад:**

*діюча речовина:* levofloxacin;

1 таблетка містить: левофлоксацину гемігідрату перерахуванні на левофлоксацин 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 плівковою оболонкою.

*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, з двоопуклою поверхнею, з рискою.

**Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12.

**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 (пригнічувальною) концентрацією (МІК (МПК)).

Механізм резистентності. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-А* *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 1

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> <sup>1</sup>	≤ 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> <sup>2</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

1 – Межове значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами 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) штамами є дуже рідкісними або 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 para-influenzae*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії.

*Peptostreptococcus*.

Інші.

*Chlamydia pneumoniae*\*, *Chlamydia 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 у 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 пустул.** Максимальні концентрації левофлоксацину 4-6,7 мкг/мл у вмісті пустул 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.** Середні концентрації 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 зазнає 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 введення 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 2

Кліренс креатиніну	< 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.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Інфекційно-запальні захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин. Епілепсія. Наявність скарг на побічні реакції з боку сухожилів після попереднього застосування хінолонів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.***

*Солі заліза, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин.* Всмоктування левофлоксацину суттєво зменшується при одночасному прийомі з антацидами, що містять магній та алюміній, а також з препаратами, що містять солі заліза, або з диданозином (диданозин у буферній таблетці з алюмінієм або магнієм). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, що містять цинк, призводить до зниження їх всмоктування. Рекомендований проміжок часу між прийомом левофлоксацину та названими препаратами має становити не менше 2 годин.

*Солі кальцію* мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

*Сукральфат.* Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному його застосуванні з сукральфатом. Якщо пацієнту необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, сукральфат слід приймати через 2 години після прийому левофлоксацину.

*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 пов'язано з тим, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву 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 левофлоксацину 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) та/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, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби). (Див. розділ «Особливості застосування»).

*Теофілін.* Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну (субстрат CYP1A2), показуючи, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

#### ***Інші форми взаємодії.***

*Вживання їжі.* Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таким чином, таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі. Не рекомендується при застосовуванні левофлоксацину вживати алкоголь.

### **Особливості застосування.**

Метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MR3C) резистентний до фторхінолонів, у тому числі і до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених MR3C, за винятком випадків, коли чутливість мікроорганізму до левофлоксацину підтверджена.

Частим збудником інфекцій сечовивідних шляхів може бути резистентна до левофлоксацину *E. coli*, що слід взяти до уваги, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів. Лікарям, які призначають терапію, рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Левофлоксацин можна застосовувати при лікуванні гострого бактеріального синуситу та загостренні хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були належним чином діагностовані. Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

**Тендиніт та розриви сухожилля.** При лікуванні хінолонами можливе виникнення тендинітів, що можуть призводити до розриву сухожилля, включаючи ахіллове сухожилля. Тендиніти та розриви сухожилля, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину і навіть через кілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Найбільш схильні до тендинітів та розривів сухожилля пацієнти віком від 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, та при супутньому лікуванні кортикостероїдами. Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну. Таким чином, необхідно проводити спостереження за пацієнтами літнього віку, призначаючи їм левофлоксацин. При підозрі на тендиніт застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

**Захворювання, спричинені *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 та розпочати лікування 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, також (як і інші хінолони) його слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, схильним до судом і пацієнтам з уже існуючими ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном і подібними йому 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 разі 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, тому 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 гіперчутливості.** Левофлоксацин може спричиняти важкі, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок) навіть після першого застосування. У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування і негайно звернутися до лікаря.

**Тяжкі бульозні реакції.** При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі бульозні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. При виникненні бульозних реакцій необхідно негайно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування. При появі будь-якого ураження шкіри та/або слизових оболонок пацієнти повинні негайно зв'язатися зі своїм лікарем, перш ніж

продовжувати лікування.

*Зміни рівня глюкози у крові.* Як і при застосуванні інших хінолонів, можливі зміни рівня глюкози у крові, включаючи як гіперглікемію, так і гіпоглікемію, особливо у хворих на цукровий діабет, які одночасно застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби (глібенкламід) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози у крові.

*Профілактика фотосенсибілізації.* Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації на тлі застосування 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) під час прийому або протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

*Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К.* Унаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПТЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або збільшення частоти геморагічних ускладнень 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. 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 подовження інтервалу QT, наприклад: вроджений синдром подовження інтервалу QT, супутнє застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби), невідкоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомagneмія), хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія). Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У'явку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі левофлоксацин, пацієнтам цих підгруп.

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

*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. 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 ділянці живота.

*Міастенія.* Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів *miastenia gravis*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність застосування підтримки дихання у пацієнтів *miastenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з *miastenia gravis* в анамнезі.

*Розлади зору.* Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога.

*Суперінфекція.* При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривало, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. При розвитку вторинної інфекції необхідно прийняти відповідні заходи.

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

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому може відзначатися хибно-негативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

У зв'язку з можливістю ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат протипоказано застосовувати вагітним та жінкам, які годують груддю.

Якщо під час лікування препаратом діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлює порушень фертильності або репродуктивної функції у щурів.

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

Такі небажані побічні реакції з боку нервової системи як запаморочення, сонливість, розлади зору і слуху порушують здатність концентрувати увагу і швидко реагувати, тому препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які керують транспортними засобами або працюють з механізмами, що вимагають підвищеної уваги.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат приймати 1 або 2 рази на добу незалежно від прийому їжі (можна приймати як разом з їдою, так і в інший час). Ковтати, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Загальна доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування левофлоксацином протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженої мікробіологічними тестами відсутності збудників.

Стосовно дозування слід дотримуватись таких рекомендацій для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв

Таблиця 3

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
Негоспітальні пневмонії	500 мг	1-2 рази	7-14 днів
Неускладнені інфекції сечостатевої системи	250 мг	1 раз	3 дні
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит	250 мг	1 раз	7-10 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин	250-500 мг	1-2 рази	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів



Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв

Таблиця 4

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

\*Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Для пацієнтів із порушеною функцією печінки корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно через нирки.

Для пацієнтів літнього віку якщо функція нирок не порушена, немає потреби корегувати дозу.

*Діти.*

Лефлок протипоказаний для лікування дітей через імовірність ушкодження суглобових хрящів.

***Передозування.***

Відповідно до результатів досліджень з вивчення токсичності препарату на тваринах або досліджень з вивчення клінічної фармакології, які виконувалися з використанням супратерапевтичних доз, найбільш важливими ознаками, на які можна очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС), такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомний напад, а також подовження інтервалу QT і шлунково-кишккові реакції, такі як ерозії слизових оболонок.

У рамках досвіду застосування препарату у післярестраційному періоді у таких випадках спостерігалися ефекти з боку ЦНС, такі як стан сплутаності свідомості, судоми, галюцинації і тремор.

У випадку передозування необхідно застосовувати симптоматичне лікування. Беручи до уваги можливе подовження інтервалуQT, потрібно здійснювати моніторинг показників ЕКГ. Для захисту слизової оболонки шлунка можна використовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, не ефективні для видалення левофлоксацину з організму. Специфічного антидоту до препарату не існує.

***Побічні реакції.***

*Інфекції та інвазії:* грибкові інфекції, включаючи *Candida* (та проліферація інших резистентних мікроорганізмів), розвиток вторинних інфекцій.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний та анафілактоїдний шок, ангіоневротичний набряк. Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можуть виникати після прийому першої дози.

*Метаболічні порушення:* анорексія, гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, гіперглікемія, гіпоглікемічна кома.

*З боку психіки:* безсоння, нервозність, депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєність, нічні кошмари, аномальні сновидіння, психотичні реакції, включаючи галюцинації, параною, самодеструктивну поведінку, суїцидальну спрямованість мислення чи дій.

*З боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, сонливість, судоми, тремор, парестезії, сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агевзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія, екстапірамідні розлади, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

*З боку органів зору:* розлади зору, включаючи нечіткість зору, транзиторне порушення зору, тимчасову втрату зору.

*З боку органів слуху:* вертиго, шум у вухах, порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія; відчуття серцебиття; шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкова аритмія; аритмія типу *torsade de pointes*, що може призводити до зупинки серця (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT); подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; артеріальна гіпотензія; алергічний васкуліт.

*З боку системи дихання:* бронхоспазм, диспное, задишка, алергічний пневмоніт.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП), підвищення білірубіну крові, гепатит, жовтяниця та тяжкі порушення функції печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, іноді летальні, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку шкіри:* висипання, свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, гіпергідроз, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит. Реакції з боку шкіри та слизових іноді можуть виникати навіть після прийому першої дози.

*З боку кістково-м'язової системи:* ураження сухожиль, у тому числі тендиніт, розрив сухожиль (може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг), зв'язок, м'язів, артралгія, міалгія, м'язова слабкість, рабдоміоліз, артрит.

*З боку сечовивідної системи:* підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту).

*Загальні розлади:* астенія, пірексія; біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

*Інші:* напади порфірії у пацієнтів, хворих на порфірію.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 10 контурних чарункових упаковок у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**  
**ЛЕФЛОК**  
**(LEFLOCK)**

**Состав:**

*действующее вещество:* levofloxacin;

1 таблетка содержит: левофлоксацина гемигидрата в пересчете на левофлоксацин 250 мг или 500 мг;

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

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*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.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Антибактериальные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Код АТХ J01M A12.

**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/фармакодинамики. 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 чувствительных от резистентных организмов, представлены в ниже приведенной таблице тестирования МИК (мг/л).

*Клинические граничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (20.06.2006)*

Таблица 1

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> <sup>1</sup>	≤ 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> <sup>2</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Граничные значения, не связанные с видами</i> <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<p><sup>1</sup> – 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.</p> <p><sup>2</sup> – 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.</p>		

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 польза 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 para-influenzae*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

##### Анаэробные бактерии.

*Peptostreptococcus*.

##### Прочие.

*Chlamydophila pneumoniae*\*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionellapneumophila*\*, *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. Средние концентрации 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, которое выделяется с мочой. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и его хиральная структура не подвергается 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 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.

Клиренс креатинина	< 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.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: острые синуситы, обострения хронических бронхитов, пневмонии, осложненные и неосложненные инфекции мочевыводящего тракта (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, хронический бактериальный простатит.

### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам или к любому из вспомогательных веществ. Эпилепсия. Наличие жалоб на побочные реакции со стороны сухожилий после предварительного применения хинолонов.

## ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

### ***Влияние других лекарственных средств на левофлоксацин.***

*Соли железа, антациды, содержащие магний и алюминий, диданозин.* Всасывание левофлоксацина существенно снижается при одновременном приеме с антацидами, содержащими магний и алюминий, а также с препаратами, содержащими соли железа, или диданозином (диданозин в буферной таблетке с алюминием или магнием). Одновременное применение фторхинолонов с мультивитаминами, содержащими цинк, приводит к снижению их всасывания. Рекомендуемый промежуток времени между приемом левофлоксацина и названными препаратами должен составлять не менее 2 часов.

*Соли кальция* минимально влияют на всасывание левофлоксацина.

*Сукральфат.* Биодоступность левофлоксацина значительно уменьшается при одновременном его применении с сукральфатом. Если пациенту необходимо получать как сукральфат, так и левофлоксацин, сукральфат следует принимать через 2 часа после приема левофлоксацина.

*Теofilлин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.* Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теofilлином. Однако возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теofilлином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими агентами, снижающими судорожный порог.

Концентрация левофлоксацина в присутствии фенбуфена была примерно 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 связано с тем, что оба препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Следует с осторожностью относиться к одновременному применению левофлоксацина с лекарственными средствами, влияющими 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 левофлоксацина 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 варфарин ом), сообщалось о повышении коагуляционных тестов (ПЧ/международное нормализованное отношение) и/или кровотечениях, которые могут быть выраженными. Поэтому пациентам, которые получают параллельно антагонисты витамина К, необходимо осуществлять контроль показателей коагуляции (см.раздел «Особенности применения»).

*Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT.* Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью пациентам, которые получают лекарственные средства, известные своей способностью удлинять интервал QT (например антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические лекарственные средства). (См. раздел «Особенности применения»).

*Теофиллин.* Левофлоксацин не влияет на фармакокинетику теофиллина (субстрат CYP1A2), показывая, что левофлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

### *Другие формы взаимодействия.*

*Прием пищи.* Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия с пищевыми продуктами. Таким образом, таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Не рекомендуется при применении левофлоксацина употреблять алкоголь.

### ***Особенности применения.***

Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MR3C) резистентен к фторхинолонам, в том числе и к левофлоксацину, поэтому левофлоксацин не рекомендуется назначать для лечения инфекций, вызванных MR3C, за исключением случаев, когда чувствительность микроорганизма к левофлоксацину подтверждена. Частым возбудителем инфекций мочевыводящих путей может быть резистентная к левофлоксацину *E. coli*, что следует принять во внимание, назначая левофлоксацин пациентам с заболеваниями мочевыводящих путей. Врачам, которые назначают терапию, рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

Левофлоксацин можно применять при лечении острого бактериального синусита и обострении хронического бронхита, если эти инфекции были должным образом диагностированы.

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

*Тендинит и разрывы сухожилий.* При лечении хинолонами возможно возникновение тендинита, которые могут приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Тендинит и разрывы сухожилий, иногда билатеральные, могут возникать через 48 часов после применения левофлоксацина и даже через несколько месяцев после отмены левофлоксацина. Наиболее склонны к тендинитам и разрывам сухожилий пациенты старше 60 лет, пациенты, которые получают суточную дозу 1000 мг левофлоксацина, и при одновременном лечении кортикостероидами. Суточную дозу необходимо корректировать для пациентов пожилого возраста, учитывая клиренс креатинина. Таким образом, необходимо проводить наблюдение за пациентами пожилого возраста, назначая им левофлоксацин. При подозрении на тендинит применения левофлоксацина следует немедленно прекратить и начать необходимое 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, следует немедленно прекратить прием препарата и начать терапию поддерживающими средствами ± специфическая терапия (например, пероральный прием ванкомицина). Средства, подавляющие моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

*Пациенты, склонные к судорогам.* Лефлок противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе, также (как и другие хинолоны) его следует применять с особой осторожностью пациентам, склонным к судорогам и пациентам с уже существующими 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 явными дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть подвержены гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, поэтому левофлоксацин им следует применять с осторожностью.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, требуется коррекция дозы для больных с нарушенной функцией почек (почечной недостаточностью) (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Реакции гиперчувствительности.* Левофлоксацин может вызывать тяжелые, потенциально фатальные реакции повышенной чувствительности (например ангионевротический отек, анафилактический шок) даже после первого применения. В этом случае пациентам следует прекратить лечение и немедленно обратиться к врачу. *Тяжелые буллезные реакции.* При применении левофлоксацина сообщалось о тяжелых буллезных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. При возникновении буллезных реакций необходимо немедленно прекратить прием левофлоксацина, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. При появлении любого поражения кожи и/или слизистых оболочек пациенты должны немедленно связаться со своим врачом прежде чем продолжать лечение.

*Изменения уровня глюкозы в крови.* Как и при применении других хинолонов, возможны изменения уровня глюкозы в крови, включая как гипергликемию, так и гипогликемию, особенно у больных сахарным диабетом, одновременно принимающих пероральные гипогликемические средства (глибенкламид) или инсулин. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У больных сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови.

*Профилактика фотосенсибилизации.* Сообщалось о случаях фотосенсибилизации на фоне применения левофлоксацина. С целью ее предотвращения пациентам не рекомендуется без особой необходимости подвергаться воздействию сильных солнечных лучей или искусственного УФ-излучения (например, лампы искусственного ультрафиолетового излучения, солярий) во время приема или в течение 48 часов после отмены препарата.

*Пациенты, которые получали антагонисты витамина К.* Вследствие возможного увеличения показателей коагуляционных тестов (ПТВ/международное нормализованное отношение) и/или повышение частоты геморрагических осложнений у пациентов, принимавших Лефлок в сочетании с антагонистом витамина К (например варфарин), 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. В случае, если у пациента возникают эти реакции, прием левофлоксацина следует прекратить и прибегнуть к ответным 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 удлинения интервала QT, одновременное применение лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT (например антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические лекарственные средства), неоткорректированный электролитный дисбаланс (например гипокалиемия, гипомagneмия), болезнь сердца (например сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия). Пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительными к лекарственным средствам, удлиняющим интервал QT. В связи с этим необходимо с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, пациентам этих подгрупп.

*Периферическая нейропатия.* Сообщалось о сенсорной или сенсомоторной периферической нейропатии, которая быстро возникает у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин. Прием левофлоксацина следует прекратить, если у пациента наблюдаются симптомы нейропатии, чтобы предупредить развитие необратимого состояния.

*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. Пациентам следует 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.

*Миастения.* Фторхинолоны, включая левофлоксацин, блокируют нервно-мышечную передачу и могут провоцировать мышечную слабость у пациентов с *miastenia gravis*. При приеме фторхинолонов в пострегистрационный период сообщалось о серьезных побочных реакциях, включая летальные случаи и необходимость применения поддержки дыхания у пациентов с *miastenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендуется применять пациентам с *miastenia gravis* в анамнезе.

*Расстройства зрения.* Если наблюдается нарушение зрения или иное воздействие на глаза, следует немедленно обратиться к офтальмологу.

*Суперинфекция.* При применении левофлоксацина, особенно длительном, возможно развитие оппортунистических инфекций и рост резистентных микроорганизмов. При развитии вторичной инфекции необходимо принять соответствующие меры. *Лабораторные исследования.* У пациентов, получавших левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость подтвердить положительные результаты теста на опиаты с помощью более специфических методов.

Левофлоксацин подавляет рост *Mycobacterium tuberculosis*, и поэтому может отмечаться ложноотрицательный результат при проведении бактериологического исследования у пациентов с туберкулезом.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

В связи с возможностью повреждения хинолонами суставного хряща в растущем организме, препарат противопоказано применять беременным и кормящим грудью. Если во время лечения диагностируется беременность, об этом следует сообщить врачу. Левофлоксацин не вызывает нарушений фертильности или репродуктивной функции у крыс.

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

Такие нежелательные побочные реакции со стороны нервной системы как головокружение, сонливость, нарушения зрения и слуха нарушают способность концентрировать внимание и быстро реагировать, поэтому препарат следует с осторожностью применять пациентам, которые управляют транспортными средствами или работают с механизмами, требующими повышенного внимания.

***Способ применения и дозы.***

Препарат принимать 1 или 2 раза в сутки независимо от приема пищи (можно принимать как вместе с едой, так и в другое время). Глотать не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Общая доза зависит от типа и тяжести инфекции. Продолжительность лечения зависит от течения болезни. Рекомендовано продолжать лечение левофлоксацином в течение 48-72 часов после нормализации температуры тела или подтвержденного микробиологическими тестами отсутствия возбудителей.

Относительно дозировки следует придерживаться таких рекомендаций для взрослых пациентов с нормальной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет более 50 мл/мин

Таблица 3

Показания	Суточная доза	Количество примов в сутки	Продолжительность лечения
Острые синуситы	500 мг	1 раз	10-14 дней
Обострение хронического бронхита	250-500 мг	1 раз	7-10 дней
Негоспитальные пневмонии	500 мг	1-2 раза	7-14 дней
Неосложненные инфекции мочеполовой системы	250 мг	1 раз	3 дня
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	250 мг	1 раз	7-10 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	250-500 мг	1-2 раза	7-14 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг	1 раз	28 дней

Дозирование для пациентов с нарушенной функцией почек, у которых клиренс креатинина меньше 50 мл/мин

Таблица 4

Клиренс креатинина	Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции и нозологической формы)		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
50-20 мл/мин	первая доза: 250 мг последующие: 125 мг/24 часа	первая доза: 500 мг последующие: 250 мг/24 часа	первая доза: 500 мг последующие: 250 мг/12 часов
19-10 мл/мин	первая доза: 250 мг последующие: 125 мг/48 часов	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/24 часа	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/12 часов

< 10 мл/мин, (а также при диализе и ХАПД*)	первая доза: 250 мг последующие: 125 мг/48 часов	первая доза: 500 мг последующие: 125 мг/24 часа	первая доза: 500 мг последующие: 125мг/24 часа
--	--	---	--

\*После гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекция дозы не нужна, поскольку левофлоксацин в незначительной мере метаболизируется в печени и выводится преимущественно через почки.

Для пациентов пожилого возраста, если функция почек не нарушена, нет необходимости корректировать дозу.

*Дети.*

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

### ***Передозировка.***

Согласно результатам исследований по изучению токсичности препарата на животных или исследований по изучению клинической фармакологии, которые выполнялись с использованием супратерапевтических доз, наиболее важными признаками, которых можно ожидать после острой передозировки левофлоксацина, являются симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС), такие как спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания и судорожный приступ, а также удлинение интервала QT и желудочно-кишечные реакции, такие как эрозии слизистых оболочек.

В рамках опыта применения препарата в пострегистрационный период в таких случаях наблюдались эффекты со стороны ЦНС, такие как состояние спутанности сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

В случае передозировки необходимо применять симптоматическое лечение. Принимая во внимание возможное удлинение интервала QT, осуществлять мониторинг показателей ЭКГ. Для защиты слизистой оболочки желудка можно использовать антациды. Гемодиализ, в том числе перитонеальный диализ и хронический амбулаторный перитонеальный диализ, не эффективны для удаления левофлоксацина из организма. Специфического антидота к препарату не существует.

### ***Побочные реакции.***

*Инфекции и инвазии:* грибковые инфекции, включая *Candida* (и пролиферация других резистентных микроорганизмов), развитие вторичных инфекций.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. *Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая анафилактический и анафилактоидный шок, ангионевротический отек. Анафилактические и анафилактоидные реакции иногда могут возникать после приема первой дозы.

*Метаболические нарушения:* анорексия, гипогликемия, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом, гипергликемия, гипогликемическая кома.

*Со стороны психики:* бессонница, нервозность, депрессия, спутанность сознания, тревожность, агитация, беспокойство, ночные кошмары, аномальные сновидения, психотические реакции, включая галлюцинации, паранойю, самодеструктивное поведение, суицидальную направленность мышления или действий.

*Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, сонливость, судороги, тремор, парестезии, сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса), включая агевзию (потеря вкуса), паросмия (нарушение обоняния), включая anosmia (отсутствие обоняния), дискинезия, экстрапирамидные расстройства, синкопе, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения, включая нечеткость зрения, транзиторное нарушение зрения, временную потерю зрения.

*Со стороны органов слуха:* вертиго, шум в ушах, нарушение слуха, потеря слуха.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия; ощущение сердцебиения; желудочковая тахикардия, которая может приводить к остановке сердца; желудочковая аритмия; аритмия типа *torsade de pointes*, которая может привести к остановке сердца (преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT); удлинение интервала QT на электрокардиограмме, артериальная гипотензия; аллергический васкулит.

*Со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм, диспноэ, одышка, аллергический пневмонит.

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

*Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза ГГТП), повышение билирубина крови, гепатит, желтуха и тяжелые нарушения функции печени, включая случаи острой печеночной недостаточности, иногда летальные, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны кожи:* сыпь, зуд, покраснение кожи, крапивница, гипергидроз, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, эксудативная мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Реакции со стороны кожи и слизистых иногда могут возникать даже после приема первой дозы.

*Со стороны костно-мышечной системы:* поражение сухожилий, в том числе тендинит, разрыв сухожилий (может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног), связок, мышц, артралгия, миалгия, мышечная слабость, рабдомиолиз, артрит.

*Со стороны мочевыделительной системы:* повышение уровня креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность (например вследствие интерстициального нефрита).

*Общие расстройства:* астения, пирексия; боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

*Другие:* приступы порфирии у пациентов с порфирией.

**Срок годности.** 2 года.

### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка.**

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

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 10 контурных ячейковых упаковок в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

### **Производитель.**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.** Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.