

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕФЛОК

(LEFLOCK)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на левофлоксацин 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 4000, жовтий захід FCF (E 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 для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Як антибактеріальний лікарський засіб групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-/ДНК-гірази та топоізомерази IV.

Резистентність.

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

Поширеність резистентності може змінюватися географічно та з часом для окремих видів, тому локальна інформація щодо резистентності є важливою, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності, слід вдатися до експертної консультації, коли локальна поширеність резистентності є такою, що доцільність застосування лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

Межові значення.

Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) клінічно визначені межові значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), для визначення чутливості опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину:

Патогени	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>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ⁴	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ Межові значення левофлоксацину стосуються терапії високих доз.

² Можливий низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12–0,5 мг/л), але немає доказів того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *Haemophilus influenzae*.

³ Штами з величинами МІК, вищими від межового значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому з таких ізолятів слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят до уповноваженої лабораторії. Поки є дані, що свідчать про клінічну реакцію для підтверджених ізолятів із МІК вище поточного резистентного межового значення, про них необхідно повідомляти як про резистентні.

⁴ Межові значення пероральних доз від 500 мг одноразово до 500 мг 2 рази на добу і внутрішньовенних доз від 500 мг одноразово до 500 мг 2 рази на добу.

Антибактеріальний спектр.

Поширеність резистентності для вибраних видів може варіювати географічно та з часом. Бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Зазвичай чутливі види.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* – група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії: *Burkholderia cepacia*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus*.

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

Види, набула (вторинна) резистентність яких може становити проблему.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилін-резистентний*, *Staphylococcus coagulase spp*.

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

Анаеробні бактерії: *Bacteroides fragilis*.

Природно резистентні штами.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium*.

* Стійкі до метициліну *S.aureus* можуть мати стійкість до фторхінолонів, зокрема до левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %. Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1 або 2 рази на добу.

Розподіл.

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм

розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Кумуляційний ефект від багаторазового застосування левофлоксацину 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після застосування доз по 500 мг 2 рази на добу.

Проникнення у тканини та рідини організму.

Левофлоксацин продемонстрував проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів, альвеолярні макрофаги, легеневу тканину, шкіру (рідину пухирів), тканину простати і сечу. Проте левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація.

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацину N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості лікарського засобу, що виділяється із сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не зазнає інверсії хіральної структури.

Виведення.

Після перорального застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виводиться в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Загальний кліренс левофлоксацину після одноразового застосування дози 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв.

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи введення є взаємозамінними.

Лінійність.

Левофлоксацин проявляє лінійну фармакокінетику у діапазоні доз від 50 до 1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується, як видно з Таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну	< 20	20–49	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 в фармакокінетиці є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лефлок, таблетки, призначають дорослим для лікування інфекційно-запальних захворювань легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострий бактеріальний синусит*;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт*;
- негоспітальна пневмонія*;
- ускладнені інфекції сечовивідного тракту (зокрема гострий пієлонефрит);
- неускладнений цистит*;
- хронічний бактеріальний простатит;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування.

*Стосовно вказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних препаратів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій.

Дану лікарську форму левофлоксацину можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином у формі розчину для інфузій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Епілепсія.
- Побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Період вагітності або годування груддю.

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 із лікарськими засобами, що містять солі заліза, або з диданозином (диданозин у буферній таблетці з алюмінієм або магнієм). Одночасне застосування фторхінолонів із мультівітамінами, що містять цинк, призводить до зниження їх всмоктування. Рекомендований проміжок часу між прийомом левофлоксацину та названими лікарськими засобами має становити не менше 2 годин.

Солі кальцію. Мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

Сукральфат. Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному його застосуванні зі 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 засоби (НПЗЗ). Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, НПЗЗ та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Системні кортикостероїди (наприклад, преднізолон). Одночасне застосування з кортикостероїдами може підвищити ризик виникнення тендиніту та розриву сухожилів.

Розрив сухожилля може відбутися як після початку терапії, так і протягом декількох місяців після її завершення (див. розділ «Особливості застосування»).

Пробенецид і циметидин. Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це пов'язано з тим, що обидва лікарські засоби здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інша інформація. На фармакокінетику левофлоксацину не має ніякого клінічно значущого впливу одночасне застосування з такими лікарськими засобами: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

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, із варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/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 з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби).

Теофілін. Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну (субстрат CYP1A2), це свідчить про те, 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 вживання їжі.

Не рекомендується при застосуванні левофлоксацину вживати алкоголь.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки користі/ризиків.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику повідомляли про тривалі (протягом місяців або років) інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька відразу, систем організму (опорно-рухову, нервову, психіку та органи чуття). Застосування лікарського засобу слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Аневризма і розшарування аорти. Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти після застосування фторхінолонів, особливо у літніх людей.

Тому фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки користі/ризиків та після розгляду інших варіантів терапії у пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом захворювання аневризмою або у пацієнтів з діагнозом аневризми аорти та/або розшарування аорти, або при наявності факторів ризику, або за умов, що спричиняють аневризму і розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, встановлений атеросклероз).

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях або у спині пацієнтам слід порадишити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Тендиніт та розрив сухожиль.

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема, але не обмежуючись ахілловою сухожиллям), іноді з обох сторін, можуть виникнути вже впродовж перших 48 годин після початку лікування хінолонами або

фторхінолонами, причому про такі випадки повідомляли навіть через кілька місяців після завершення застосування лікарського засобу. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль є підвищеним у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів, які перенесли трансплантацію паренхіматозних органів, у пацієнтів, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, а також у пацієнтів, які одночасно проходять лікування кортикостероїдами. Відповідно, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) слід терміново припинити застосування левофлоксацину та розглянути альтернативні варіанти лікування. Уражені кінцівки необхідно лікувати відповідним чином (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля). При наявності ознак тендинопатії не рекомендується застосовувати кортикостероїди.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

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

Периферична нейропатія. У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної та сенсомоторної периферичної нейропатії, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, такі як біль, відчуття печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб попередити розвиток потенційно незворотного стану.

Пацієнти зі схильністю до судом. Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток 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 із наявними ураженнями центральної нервової системи (ЦНС), при одночасній терапії фенбуфеном і подібними йому НПЗЗ чи лікарськими засобами, 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.

Подовження інтервалу QT. При прийомі фторхінолонів повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT. Слід дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT:

- синдром вродженого або набутого подовженого інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічних засобів класів IA і III, трициклічних антидепресантів, макролідів,

антипсихотичних лікарських засобів);

- невідкоригований електролітний дисбаланс (зокрема гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, зокрема левофлоксацин, пацієнтам цих підгруп.

Реакції гіперчутливості. Левофлоксацин може спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок) навіть після першого застосування. У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування та негайно звернутися до лікаря.

Тяжкі бульозні реакції. При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі бульозні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаелла) та медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя чи мати летальні наслідки. Призначаючи лікарський засіб, пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та ретельно наглядати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно відмінити прийом левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо в анамнезі пацієнта на тлі застосування левофлоксацину спостерігалися такі серйозні реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона або DRESS-синдром, повторне призначення левофлоксацину цьому пацієнту заборонене.

Суперінфекція. Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити відповідних заходів.

Вплив на лабораторні дослідження.

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний 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.

Метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) резистентний до фторхінолонів, зокрема до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA інфекцій, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

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 *Pseudomonas aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile. Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час чи після лікування левофлоксацином, включаючи і кілька тижнів після застосування, може бути ознакою хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. При підозрі на псевдомембранозний коліт, левофлоксацин слід негайно відмінити та одразу розпочати відповідну терапію, включаючи специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкомицину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Легенева форма сибірської виразки. Клінічна практика базується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень за участі людей. Лікарям слід користуватися узгодженими національними та/або міжнародними документами щодо лікування сибірської виразки.

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.

Реакції фоточутливості. Повідомлялося про випадки фоточутливості на тлі застосування левофлоксацину. З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості, пацієнтам, які приймають левофлоксацин, рекомендується уникати сильного сонячного чи штучного ультрафіолетового випромінювання (наприклад, лампи штучного УФ-випромінювання, солярій) під час прийому або протягом 48 годин після припинення застосування лікарського засобу.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К. Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване співвідношення) та/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 застосовуються 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.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У пацієнтів із латентною або виявленою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, застосування антибактеріальних засобів групи хінолонів може призводити до гемолітичних реакцій, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю, контролюючи стан пацієнта щодо можливої появи гемолізу.

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

Гепатобіліарні порушення. Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, наприклад, сепсисом. Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

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

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутиися недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Важлива інформація про допоміжні речовини. До складу лікарського засобу входить барвник «Жовтий захід FCF» (E 110), який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Якщо під час застосування лікарського засобу діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлює порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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 лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які керують транспортними засобами або працюють з механізмами, що вимагають підвищеної уваги.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати 1 або 2 рази на добу незалежно від вживання їжі. Таблетки ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника. Лікарський засіб можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі початкового внутрішньовенного введення левофлоксацину; враховуючи

біоеквівалентність парентеральних та оральних форм, можна застосовувати однакове дозування.

Рекомендовано продовжувати лікування левофлоксацином протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженої мікробіологічними тестами відсутності збудників.

Левофлоксацин слід приймати щонайменше за 2 години до або через 2 години після прийому лікарських засобів, що містять солі заліза, антацидів і сукральфату, оскільки останні можуть зменшити всмоктування препарату.

Дозування для дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, наведено у Таблиці 3.

Таблиця 3

Показання	Добова доза	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострий бактеріальний синусит	500 мг	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт	500 мг	1 раз	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Неускладнений цистит	250 мг	1 раз	3 дні
Ускладнені інфекції сечостатевої системи	500 мг	1 раз	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг	1 раз	7–10 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування	500 мг	1 раз	8 тижнів

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих із послабленою функцією нирок дозу слід зменшити. Дозування для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв, наведено у Таблиці 4.

Таблиця 4

Кліренс креатиніну, (мл/хв)	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
	перша доза: 250 мг	перша доза: 500 мг	перша доза: 500 мг
50–20	наступні: 125 мг/24 години	наступні: 250 мг/24 години	наступні: 250 мг/12 годин

19–10	наступні: 125 мг/48 годин	наступні: 125 мг/24 години	наступні: 125 мг/12 годин
< 10 (а також при гемодіалізі та НАПД ¹)	наступні: 125 мг/48 годин	наступні: 125 мг/24 години	наступні: 125 мг/24 годин

¹ Після гемодіалізу або неперервного амбулаторного перитонеального діалізу (НАПД) додаткові дози не потрібні.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Якщо функції нирок не порушені, немає потреби у корекції дози.

Діти.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Відповідно до результатів досліджень з вивчення токсичності лікарського засобу на тваринах або досліджень з вивчення клінічної фармакології, які виконувалися із застосуванням супратерапевтичних доз, найбільш важливими ознаками, на які можна очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку ЦНС, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомний напад, а також подовження інтервалу QT і шлунково-кишкові реакції, такі як ерозії слизових оболонок. У рамках досвіду застосування лікарського засобу у післяреєстраційному періоді у таких випадках спостерігалися ефекти з боку ЦНС, такі як стан сплутаності свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації і тремор.

У разі передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Лікування симптоматичне. Для захисту слизової оболонки шлунка можна використовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та неперервний амбулаторний перитонеальний діаліз, не є ефективним для видалення левофлоксацину з організму. Специфічних антидотів не існує.

Побічні реакції.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку органів зору*: рідко – розлади зору, включаючи нечіткість зору; частота невідома –

транзиторне порушення зору, тимчасова втрата зору, увеїт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату**: нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; частота невідома – порушення слуху, втрата слуху.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – задишка, диспное; частота невідома – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор; частота невідома – геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто – підвищення показників печінкових ензимів (аланінамінотрансфераза (АЛТ)/аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамінтранспептидаза (ГГТП)); нечасто – підвищення білірубіну крові; частота невідома – гепатит, жовтяниця та тяжкі порушення функції печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, іноді летальні, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; частота невідома – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

З боку ендокринної системи: рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, гіпоглікемічна кома; частота невідома – гіперглікемія, як і при застосуванні інших фторхінолонів, можливі напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

*З боку нервової системи**: часто – запаморочення, головний біль; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія, включаючи агеvзію (втрата смаку); рідко – судоми, парестезії, зниження пам'яті; частота невідома – сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, паросмія, включаючи аносмію, дискінезія, екстапірамідні розлади, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

*З боку психіки**: часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості, занепокоєність, нервозність; рідко – депресія, ажитація, нічні жахи, аномальні сновидіння; частота невідома – психотичні реакції, включаючи галюцинації, параною, самодеструктивну поведінку, суїцидальну спрямованість мислення чи дій, манія.

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

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; частота невідома – недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк; частота

невідома – анафілактичний та анафілактоїдний шок (анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можуть виникати після прийому першої дози).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), локальні медикаментозні висипання; частота невідома – підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпигментація шкіри. Реакції з боку шкіри та слизових іноді можуть виникати навіть після прийому першої дози.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль, у тому числі тендиніт, м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію; частота невідома – рабдоміоліз, розрив сухожиль (може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг), зв'язок, м'язів, артрит.

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

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

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолонів - напади порфірії у пацієнтів із наявністю порфірії.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька відразу, системи організму та органи чуття (у тому числі реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія, пов'язана з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг – 2 роки.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг – 3 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 адреса місця провадження його діяльності.

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