

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛЕБЕЛ**  
**(LEVEL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину (у вигляді левофлоксацину гемігідрату) 500 мг або 750 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кросповідон, натрію стеарилфумарат; покриття Opadry Y1 7000 White: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Дорослим з інфекціями легкого або помірного ступеня тяжкості таблетки Лебел призначають для лікування таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри і м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів. Епілепсія, наявність побічних реакцій з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. Вагітність, період годування груддю. Дитячий вік.

**Спосіб застосування та дози.**

Таблетки Лебел приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування препаратом принаймні протягом 48 - 72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для зручності дозування таблетку можна розділити за допомогою риски для розподілу. Приймати їх можна як разом з їдою, так і в інший час.

*Дорослим пацієнтам із нормальною функцією нирок* (кліренс креатиніну понад 50 мл/хв) слід дотримуватися таких рекомендацій:

| 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 сечовивідних шляхів                       | 250 мг       | 1 раз                      | 3 дні                |
| Хронічний бактеріальний простатит                               | 500 мг       | 1 раз                      | 28 днів              |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом | 250 мг       | 1 раз                      | 7 - 10 днів          |
| Інфекції шкіри і м'яких тканин                                  | 250 - 500 мг | 1 - 2 рази                 | 7 - 14 днів          |

У комбінації з антибіотиками з дією на анаеробні збудники.

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

| 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:<br>250 мг<br>наступні:<br>125 мг/24 год                   | перша доза:<br>500 мг<br>наступні:<br>250 мг/24 год | перша доза:<br>500 мг<br>наступні:<br>250 мг/12 год |
| 19 - 10 мл/хв                                             | перша доза:<br>250 мг<br>наступні: 125 мг/<br>48 год                  | перша доза:<br>500 мг<br>наступні:<br>125 мг/24 год | перша доза:<br>500 мг<br>наступні:<br>125 мг/12 год |
| 10 мл/хв, (а також при гемодіалізі та ХАПД <sup>1</sup> ) | перша доза:<br>250 мг<br>наступні:<br>125 мг/48 год                   | перша доза: 500 мг<br>наступні:<br>125 мг/24 год    | перша доза:<br>500 мг<br>наступні:<br>125 мг/24 год |

<sup>1</sup> Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

*Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки.* Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно через нирки.

*Дозування для пацієнтів літнього віку.* Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби у корекції дози.

### **Побічні реакції.**

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

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

*Інфекції та інвазії:* нечасто – мікози (та активація росту інших резистентних мікроорганізмів).

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

*З боку імунної системи:* дуже рідко – анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»). Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози; невідомо – підвищена чутливість (гіперчутливість) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

*З боку органа зору:* дуже рідко – зорові порушення.

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

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

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

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

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

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* нечасто – висипання, свербіж; рідко – уртикарія; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання; невідомо – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна багатопформна еритема, гіпергідроз.

Іноді можуть виникати реакції з боку шкіри або слизових оболонок навіть після прийому першої дози.

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

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

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

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолону, можливі: екстрапірамідні симптоми та інші порушення координації рухів, гіперсенситивний васкуліт, напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

### **Передозування.**

*Симптоми:* запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, нудота та ерозія слизових оболонок. При застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження QT-інтервалу.

*Лікування.* У випадках передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Терапія симптоматична. У разі гострого передозування призначається промивання шлунка. Для захисту слизової шлунка застосовуються антацидні засоби.

Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Через відсутність досліджень і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат Лебел не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю.

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

### **Діти.**

Застосування препарату Лебел протипоказано дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

### **Особливості застосування.**

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, викликаному пневмококами, препарат Лебел може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

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

#### *Тендиніт та розриви сухожиль*

Рідко можуть траплятися випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля та може призвести до розриву сухожилля. Ризик тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Тому необхідним є ретельний нагляд за такими пацієнтами, якщо їм призначають препарат Лебел. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо вони спостерігають симптоми появи тендиніту. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Лебел слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

#### *Захворювання, викликані Clostridium difficile*

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, під час чи після лікування таблетками Лебел, може бути симптомами хвороби, викликані *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити прийом таблеток Лебел, і пацієнтів слід без затримки лікувати підтримуючими засобами ± специфічна терапія (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

#### *Пацієнти, схильні до судом*

Таблетки Лебел протипоказані пацієнтам з епілепсією в анамнезі, та, які у випадку з іншими хінолонами, слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з попередніми ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи конвульсій 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 хінолінів, і, таким чином, левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

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

#### *Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)*

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

#### *Гіпоглікемія*

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

#### *Профілактика фотосенсибілізації*

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

#### *Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К*

Унаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Лебел 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 єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам з психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

#### *Подовження інтервалу QT*

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

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

#### *Периферична нейропатія*

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

#### *Опіати*

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

### *Гепатобіліарні порушення*

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

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

Під час лікування препаратом Лебел слід утримуватися від керування автотранспортом або від роботи з іншими механізмами, оскільки можливе виникнення небажаних побічних реакцій з боку ЦНС (запаморочення, заляклість, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху також під час ходьби).

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

#### *Вплив інших лікарських засобів на препарат Лебел*

##### *Солі заліза, антациди, що містять магній та алюміній*

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з таблетками Лебел приймати солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній. Таблетки Лебел слід приймати не менш ніж за 2 години до чи через 2 години після прийому препаратів, що містять двовалентні чи тривалентні катіони, такі як солі заліза чи антациди, що містять магній чи алюміній (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Не було виявлено взаємодії з карбонатом кальцію.

##### *Сукральфат*

Біодоступність таблеток Лебел значно зменшується при одночасному застосуванні препарату з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як і сукральфат, і Лебел, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому таблеток Лебел (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Теофілін, фенбуфен або інші подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби*

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

##### *Пробенецид і циметидин*

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробувалися у дослідженні, не є вірогідним, що статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю відноситися до одночасного прийому левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

##### *Інша інформація*

Були повідомлення, що на фармакокінетику левофлоксацину не чинилося ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом з наступними лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

#### *Вплив препарату Лебел на інші лікарські засоби*

##### *Циклоспорин*

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

##### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином), повідомлялося

про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/ міжнародне нормалізаційне 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 та макроліди). (Див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

*Інші форми взаємодії*

*Прийом їжі*

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таблетки Лебел таким чином можна приймати незалежно від прийому їжі.

### **Фармакологічні властивості.**

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

Як антибактеріальний препарат з групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ( $C_{max}$ ) або площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальною інгібуючою (подавляючою) концентрацією (МІК (МПК)).

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами протибактеріальних засобів.

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють 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):

| Патоген                                                    | 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> <sup>1</sup>                           | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л    |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>                            | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л    |
| <i>H. influenzae</i><br><i>M.catarrhalis</i> <sup>2</sup>  | ≤ 1 мг/л | > 1 мг/л    |
| <i>Межові значення, не пов'язані з видами</i> <sup>3</sup> | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л    |

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

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

<sup>3</sup> 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 є для використання лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не є для використання для видів, де тестування на чутливість не рекомендується чи для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамнегативні анаероби).

Рекомендовані CLSI (Інститутом Клінічних та Лабораторних Стандартів, раніше NCCLS) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі від проміжно чутливих організмів, та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлено у нижче наведеній таблиці, для тестування МІК (мкг/мл) чи диско-дифузного методу (діаметр зони [мм] з використанням диску з левофлоксацином 5 мкг).

Рекомендовані CLSI межові значення МІК та диско-дифузного методу для левофлоксацину (M100-S17, 2007):

| Патоген                                                    | Чутливі               | Резистентні           |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                  | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| Не <i>Enterobacteriaceae</i>                               | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                  | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                        | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                 | ≤ 1 мкг/мл<br>≥ 19 мм | ≥ 4 мкг/мл<br>≤ 15 мм |
| <i>Enterococcus spp.</i>                                   | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>H. influenzae</i><br><i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup> | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм |                       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                            | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| Бета-гемолітичний<br><i>Streptococcus</i>                  | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |

<sup>1</sup> Відсутність чи рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає визначення будь-яких категорій результатів, інших, ніж «чутливі». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікація організмів та результати тестів на протимікробну чутливість мають бути підтверджені довідковою лабораторією, використовуючи еталонний метод розведень CLSI.

#### Антибактеріальний спектр

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для вибраних видів, і бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність агента щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.



Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

*Staphylococcus aureus*\* метицилін-чутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*

Аеробні грамнегативні бактерії

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

Анаеробні бактерії

*Peptostreptococcus*

Інші

*Chlamydophila pneumoniae*\*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia 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, *Staphylococcus coagulase 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

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %.

Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

Розподіл

Приблизно 30 - 40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект левофлоксацину при застосуванні 500 мг 1 раз на добу багатократного прийому практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після прийому 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 прийому 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 прийому 500 мг перорально

становили приблизно 11,3 мкг/г та досягалися через 4 - 6 годин після прийому препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

#### Проникнення у вміст міхура

Максимальні концентрації левофлоксацину 4,0 - 6,7 мкг/мл у вміст міхура досягалися через 2 - 4 години після прийому препарату через 3 дні прийому препарату при дозах 500 мг 1 раз чи двічі на добу, відповідно.

#### Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

#### Проникнення у тканини простати

Після перорального прийому 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 2,0 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин на 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

#### Концентрація у сечі

Середня концентрація у сечі через 8 - 12 годин після однократного прийому перорально дози 150 мг, 300 мг чи 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 та не підлягає інверсії хіральної структури.

#### 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 (пероральний та внутрішньовенний шляхи введення) є взаємозамінними.

#### Лінійність

Левофлоксацину притамана лінійна фармакокінетика у діапазоні 50 - 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 наведено у таблиці:

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

#### Пацієнти літнього віку

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

#### Гендерні відмінності

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

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** довгасті таблетки білого кольору, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в сухому місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері, кожний блістер у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

НОБЕЛФАРМА ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

**Місцезнаходження.**

Санкаклар Коуї 81100 м. Дюздже, Туреччина.