

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

ЛЕВОБАКТ
(LEVOBACT)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг або 750 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, тальк, гіпромелоза, заліза оксид червоний (E172), титану діоксид (E171), пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТС J01MA12.

Клінічні характеристики.

Показання. Інфекції легкого та середнього ступеню тяжкості, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострий синусит;
- загострення хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- септицемія/бактеріємія;
- інтраабдомінальні інфекції;
- простатит.

Протипоказання.

Гіперчутливість до левофлоксацину або інших фторхінолонів чи до будь-якого з допоміжних компонентів препарату; епілепсія;

захворювання/ушкодження сухожиль, пов'язані з застосуванням фторхінолонів в анамнезі; вагітність, період годування груддю; дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози. Левобакт у таблетках призначають один або два рази на день.

Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції і чутливості збудника.

Тривалість лікування варіюється залежно від перебігу захворювання (див. таблицю).

У відповідності до загальних правил антибіотикотерапії прийом препарату необхідно продовжувати протягом мінімум 48-72 годин після нормалізації температури і усунення симптомів захворювання.

Левобакт у таблетках потрібно ковтати не розжовуючи разом із відповідною кількістю рідини.

З метою регуляції дози препарату таблетки можуть бути розділені по лінії розлому. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Левобакт слід приймати не пізніше, ніж за 2 години до або не раніше, ніж через 2 години після препаратів, що містять солі заліза, антацидів, сукралфату, оскільки одночасний прийом цих препаратів може зменшувати абсорбцію левофлоксацину.

Можна визначити наступні рекомендації стосовно дозування препарату Левобакт:

Дозування у пацієнтів із нормальною функцією нирок

(кліренс креатиніну \geq 50мл/хв)

| | Денна доза (відповідно до тяжкості) | Тривалість лікування |
|--|--|----------------------|
| | 500 мг (до 750 мг) 1 раз на добу | 10-14 днів |
| хронічного бронхіту | 250–500 мг (до 750 мг) 1 раз на добу | 7-10 днів |
| ревматизма | 500-1000 мг 1-2 рази на добу | 7-14 днів |
| інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі | 250 мг 1 раз на добу | 7-10 днів |
| острої інфекції | 500 мг (до 750 мг) 1 раз на добу | 28 днів |
| інфекції кістки та м'язових тканин | 500–1000 мг 1-2 рази на добу | 7-14 днів |

Дозування у пацієнтів із погіршеною нирковою функцією (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв)

| Категорія | | |
|-------------------------------|--|--|
| Доза: 250 мг 1 раз на добу | Перша доза: 500 мг далі: 250 мг/24 години | Перша доза: 500 мг далі: 250 мг/12 годин |
| Доза: 250 мг 1 раз на добу | Перша доза: 500 мг далі: 125 мг/24 години | Перша доза: 500 мг далі: 125 мг/12 годин |
| Доза: 250 мг 1 раз на добу | Перша доза: 500 мг далі: 125 мг/24 години | Перша доза: 500 мг далі: 125 мг/24 години |

¹ Після сеансу гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) вводити додаткову дозу препарату не потрібно.

Дозування для пацієнтів зі зниженою функцією печінки. Зміна дозування левофлоксацину не потрібна, оскільки препарат не метаболізується в печінці і екскретується переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку: Зміна дозування не потрібна, крім випадків зниження функції нирок.

Побічні реакції.

| увалась наступна оцінка частоти виникнення побічних ефектів: | |
|---|---|
| | більше 10 % |
| | від 1 % до 10 % |
| | від 0,1 % до 1 % |
| | від 0,01 % до 0,1 % |
| | менше 0,01 % |
| ДКІ: | |
| реакції: | |
| | Свербіж, висипи. |
| | Кропив'янка, бронхоспазм/диспное. |
| | Ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія, фотосенсибілізація. |
| ДКІ: | Тяжкі бульозні дерматози (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроз (синдром Лайєлла) і ексудативна мультиформна еритема. |
| Ідіосинкретичні/анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози | |
| кишковий тракт, метаболізм | |
| | Нудота, пронос. |

| | |
|-----------------------|---|
| | Анорексія, блювання, біль у шлунку, диспепсія. |
| | Випорожнення з кров'ю, які в окремих випадках можуть вказувати на наявність у пацієнта ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт. |
| | Гіпоглікемія, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом. |
| ні реакції | |
| | Головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння. |
| | Парестезія, тремор, дезорієнтація, судоми. |
| | Гіпестезія, розлади зору та слуху, розлади нюху та смаку. |
| злади | |
| | Неспокій, депресія, психотичні реакції, тривога. |
| | Галюцинації, психотичні реакції з поведінкою, що є небезпечною для самого пацієнта, в тому числі суїцидальні ідеї або дії. |
| динні розлади | |
| | Тахікардія, артеріальна гіпотензія. |
| | Колапс, подібний до шоку. |
| дки: | Подовження інтервалу QT на ЕКГ. |
| 'язова система | |
| | Артралгія, міалгія, розлади сухожильного апарату, в тому числі тендиніт. |
| | Розрив сухожилля (наприклад, ахіллового сухожилля): цей побічний ефект може виникати протягом перших 48 годин після початку терапії і може бути білатеральним. М'язова слабкість, яка має істотне значення у пацієнтів із міастенією. |
| дки: | Рабдоміоліз. |
| чінки, нирок | |
| | Підвищення рівнів печінкових ферментів (наприклад АЛТ/АСТ). |
| | Підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. |
| | Гепатит, гостра ниркова недостатність (наприклад у зв'язку з інтерстиціальним нефритом). |
| | Еозинофілія, лейкопенія. |
| | Нейтропенія, тромбоцитопенія. |
| | Агранулоцитоз. |
| дки: | Гемолітична анемія, панцитопенія. |
| | Астенія, розвиток суперінфекцій, кандидоз |
| | Алергічний пневмоніт, гарячка. |

До інших побічних ефектів застосування фторхінолонів відносяться:

- екстрапірамідні симптоми та розлади координації,
- васкуліт, визваний реакцією гіперчутливості,
- атаки порфірії у хворих на порфірію.

Передозування. Найважливішими симптомами гострого передозування є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як дезорієнтація, запаморочення, втрата/сплутаність свідомості, епілептичні напади, подовження інтервалу QT на ЕКГ і реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота та ерозії слизових оболонок.

У випадку передозування необхідно прийняти відповідні терапевтичні міри. У зв'язку з вірогідністю пролонгації інтервалу QT потрібно проводити постійний ЕКГ-моніторинг. Для захисту слизових оболонок слід застосовувати антацидні препарати.

Застосування гемодіалізу, перитонеального діалізу і хронічного амбулаторного перитонеального діалізу з метою виведення з організму левофлоксацину є неефективним. Специфічного антидоту левофлоксацину не існує.

Застосування у період вагітності або у період годування груддю.

У зв'язку з відсутністю досліджень застосування препарату у вагітних жінок та жінок, які годують груддю, а також внаслідок ризику ураження фторхінолонами хрящів, що несуть навантаження в організмі, який росте, підтвердженого експериментально, препарат Левобакт застосовувати не можна.

Особливості застосування.

У найтяжчих випадках пневмококової пневмонії терапія препаратом Левобакт не може бути оптимальною. Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Тендиніт та розриви сухожиль: У поодиноких випадках можливий розвиток тендиніту. Найчастіше запалення вражає ахіллове сухожилля і може призвести до розриву останнього. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля підвищується у пацієнтів літнього віку і пацієнтів, що застосовують кортикостероїди. Якщо є підозра на тендиніт, лікування препаратом Левобакт необхідно припинити і прийняти відповідні заходи щодо лікування останнього (наприклад, іммобілізація).

Захворювання, пов'язані з Clostridium difficile: Виникнення діареї, особливо тяжкої персистуючої та/або з домішкою крові, під час або після проведення терапії препаратом Левобакт, може бути симптомом захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якого є псевдомембранозний ентероколіт. Якщо є підозра на псевдомембранозний ентероколіт, терапію препаратом Левобакт необхідно негайно припинити і почати проводити специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкомицину). У подібній ситуації застосування препаратів, що інгібують перистальтику, протипоказано.

Пацієнти схильні до епілепсії: Левобакт протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі і, як інші фторхінолони, повинен з крайньою обережністю застосовуватись пацієнтами, схильними до судомних нападів. Наприклад, пацієнти з раніше існуючими ураженнями центральної нервової системи, які приймають фенбуфен і подібні до нього нестероїдні протизапальні препарати або препарати, що знижують церебральний судомний поріг, наприклад, теофілін.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази: У пацієнтів із латентним або клінічно вираженим дефектом фермента глюкозо-6-фосфатдегідрогенази левофлоксацин слід застосовувати з обережністю у зв'язку зі схильністю таких пацієнтів до гемолітичних реакцій.

Пацієнти з погіршеною функцією нирок: Оскільки левофлоксацин переважно екскретується нирками, дозування препарату Левобакт потребує корекції у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Запобігання фотосенсибілізації: Не зважаючи на те, що розвиток фотосенсибілізації під час прийому левофлоксацину є вкрай поодиноким явищем, пацієнтам, які приймають препарат, не рекомендується без крайньої необхідності піддавати себе впливу сильного сонячного світла або штучного ультрафіолетового опромінення (ультрафіолетові лампи, солярій) з метою попередження фотосенсибілізації.

Пацієнти, які приймають антагоністи вітаміну К: У зв'язку з вірогідністю погіршення показників згортання крові (PT/INR) та/або розвитку кровотечі у пацієнтів, які отримують препарат Левобакт у комбінації з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарин), такі пацієнти потребують ретельного моніторингу показників коагуляції.

Психотичні реакції: У пацієнтів, які отримували фторхінолони, в тому числі левофлоксацин, були зазначені психотичні реакції. У поодиноких випадках подібні реакції прогресували до суїцидальних

думок і поведінки уже після прийому першої дози препарату. У випадку появи подібних реакцій необхідно припинити терапію левофлораксацином і вжити відповідних заходів. Левофлораксацин слід із обережністю застосовувати пацієнтам із психічними захворюваннями.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або на роботу з іншими механізмами. Деякі побічні ефекти препарату (наприклад, запаморочення, сонливість, розлад зору) можуть негативно відбитися на здатності пацієнта концентрувати увагу та на реакції, що в свою чергу, може бути небезпечним в ситуаціях, при яких відповідні якості вкрай важливі (наприклад, керування автомобілем або робота з різноманітними механізмами).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Солі заліза, магній або алюміній, що містяться в антацидних препаратах.

При одночасному застосуванні левофлораксацину з препаратами, що містять солі заліза, магній- або алюміній-вмісними антацидними препаратами, його абсорбція може істотно зменшуватись. У зв'язку з цим, вищезазначені препарати не слід застосовувати пізніше ніж за 2 години до прийому таблеток препарату Левобакт і раніше, ніж через 2 години після його прийому. Левобакт не взаємодіє з карбонатом кальцію.

Сукральфат: Біодоступність таблеток препарату Левобакт істотно знижується при одночасному застосуванні останнього з сукральфатом. Якщо існує необхідність супутньої терапії, рекомендується приймати сукральфат через 2 години після прийому препарату Левобакт.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати.

При одночасному застосуванні фторхінолонів та теофіліну, нестероїдних протизапальних препаратів та інших засобів, що знижують церебральний конвульсивний поріг, можливе значне зниження останнього. Концентрації левофлораксацину при одночасному застосуванні його з фенбуфеном на 13% перевищує такі при ізольованому застосуванні препарату.

Пробенецид і циметидин. Пробенецид і циметидин спричиняють статистично достовірний вплив на елімінацію левофлораксацину. Кліренс левофлораксацину знижується на 24% під дією циметидину та на 34% під дією пробенециду. Це пов'язано зі здатністю обох препаратів блокувати тубулярну секрецію левофлораксацину в нефронах нирок. Левофлораксацин слід з обережністю застосовувати одночасно з препаратами, що впливають на тубулярну секрецію нефронів нирок (наприклад пробенецид та циметидин), особливо у пацієнтів із погіршеною функцією нирок.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні левофлораксацину та циклоспорину період напіввиведення останнього збільшується на 33%.

Антагоністи вітаміну К. У зв'язку з вірогідністю погіршення показників згортання крові (PT/INR) та/або розвитку кровотечі у пацієнтів, які приймають препарат Левобакт у комбінації з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарин), ці пацієнти потребують ретельного моніторингу показників коагуляції.

Було проведено ряд клінічних фармакологічних досліджень з метою вивчення можливих фармакокінетичних взаємодій між левофлораксацином та препаратами, що найчастіше призначаються у клініці. Фармакокінетика левофлораксацину не змінювалась у будь-якій клінічно значущій мірі при

одночасному застосуванні з такими препаратами: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин, варфарин.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб, що відноситься до класу фторхінолонів (АТС код J01MA) і являє собою S(-)-енантіомер рацемічної лікарської речовини офлоксацину.

Як представник фторхінолонів, левофлоксацин має бактерицидну дію завдяки інгібуванню ферментів класу топоізомераз-ДНК-гірази і топоізомерази IV.

Попередньо NCCLS (Національний Комітет Клінічних та Лабораторних Стандартів США) рекомендує МІС ключові точки для застосування левофлоксацину, відокремивши при цьому сприйнятливих від середньо сприйнятливих мікроорганізмів і середньо сприйнятливих від резистентних мікроорганізмів: сприйнятливі мікроорганізми ≤ 2 мг/л, резистентні мікроорганізми ≥ 8 мг/л.

Антибактеріальний спектр. Вираженість резистентності може варіюватися залежно від географічного розташування і в часі, у зв'язку з чим при лікуванні тяжких інфекцій необхідно мати інформацію резистентності локальної мікрофлори. У зв'язку з цим наведена нижче інформація дає лише приблизну уяву про можливу сприйнятливість тих чи інших мікроорганізмів до левофлоксацину. Тут представлені тільки мікроорганізми, що мають клінічне значення для описаних вище показань щодо застосування препарату.

До препарату чутливі такі мікроорганізми:

Грамположитивні аероби: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus methi-S, Staphylococcus coagulase negative methi-S(1), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus, групи C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R, Streptococcus pyogenes.

Грамнегативні аероби: Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae ampi-S/R, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis β^+/β^- , Morganella morganii, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Анаероби: Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus.

Інші: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, H. pylori.

До дії препарату нестійно чутливі:

грамположитивні аероби: Staphylococcus aureus methi-R;

грамнегативні аероби: Burkholderia cepacia.

Анаероби: Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotamicron, Bacteroides vulgatus, Clostridium difficile.

До дії препарату резистентні:

Грамположитивні аероби: Staphylococcus aureus methi-R, Staphylococcus coagulase negative methi-S(1).

Як і інші фторхінолони, левофлоксацин неактивний щодо спірохет.

Інші відомості. Основним механізмом виникнення резистентності є виникнення мутації *gyr-A*. In vitro існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Надбана резистентність до левофлоксацину була задокументована у 1997 році: S. pneumoniae Франція $\leq 1\%$

, H. influenzae: рідко. У зв'язку з особливостями механізму дії препарату в більшості випадків перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими класами антибіотиків не зазначається.

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному застосуванні левофлоксацину препарат швидко і практично повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті і досягає пікових плазмових концентрацій через 1 годину після введення. Абсолютна біодоступність препарату складає 100%. Левофлоксацин підпорядкований

правилам лінійної фармакокінетики в діапазоні доз 50-600 мг. Їжа істотно не впливає на абсорбцію левофлоксацину.

Розподіл препарату. Приблизно 30-40% левофлоксацину зв'язується з білками плазми крові. При вживанні 500/750мг левофлоксацину раз у день протягом тривалого терміну відзначається незначна акумуляція препарату. При вживанні 500/750мг левофлоксацину двічі на день відзначається помірна але передбачувана акумуляція препарату. Стійка концентрація препарату у плазмі крові досягається на третю добу його застосування.

Проникнення препарату у тканини та рідини організму.

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та секреті епітеліальних оболонок після перорального прийому 500/750мг препарату складає 8,3 $\mu\text{г/г}$ і 10,8 $\mu\text{г/мл}$ відповідно. Ці концентрації досягаються приблизно через одну годину після прийому препарату.

Максимальна концентрація левофлоксацину у тканині легенів після перорального прийому 500/750мг препарату складає 11,3 $\mu\text{г/г}$ і досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Концентрація препарату у тканині легенів послідовно перевищує його концентрацію в плазмі крові.

Максимальна концентрація левофлоксацина в рідині, що міститься у пухирях, складає близько 4,0 і 6,7 $\mu\text{г/мл}$ і досягається через 2-4 години після трьох днів прийому препарату у дозі 500/750 мг один або два рази на день відповідно.

Левофлоксацин погано проникає в цереброспінальну рідину.

Після прийому 500/750мг левофлоксацину раз на день протягом трьох днів середні концентрації препарату в тканині передміхурової залози складають 8,7 $\mu\text{г/г}$, 8,2 $\mu\text{г/г}$ та 2,0 $\mu\text{г/г}$ відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; співвідношення концентрації препарату у тканині передміхурової залози та у плазмі крові складає в середньому 1,84.

Середні концентрації препарату в сечі через 8-12 годин після разового прийому 150 мг, 300 мг, 500 мг левофлоксацину склали 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

Метаболізм препарату. Левофлоксацин метаболізується в незначній кількості, при цьому метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин-N-оксид. Ці метаболіти складають менш ніж 5% кількості препарату, що екскретується з сечею. Левофлоксацин є стереохімічно-стабільною речовиною і не піддається хіральній інверсії.

Елімінація препарату. Після перорального або внутрішньовенного введення левофлоксацину препарат виводиться відносно повільно з плазми крові ($t_{1/2}$: 6-8 годин). Екскреція препарату відбувається переважно нирками (> 85 % введеної дози).

Немає суттєвої різниці фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного і перорального введення, що свідчить про взаємозамінність цих способів введення препарату.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика левофлоксацину змінюється при погіршенні функції нирок у пацієнта. Зі зниженням ниркової функції ниркова елімінація та кліренс препарату знижуються, а періоди напіввиведення подовжуються, як показано в таблиці:

| | | | |
|-------------------|------|-------|-------|
| Cl_{cr} [мл/хв] | < 20 | 20-40 | 50-80 |
| Cl_R [мл/хв] | 13 | 26 | 57 |
| $t_{1/2}$ [год] | 35 | 27 | 9 |

Пацієнти літнього віку. Істотних відмінностей фармакокінетики левофлоксацину у пацієнтів літнього віку не відмічалось, за винятком пацієнтів із диференційованим кліренсом креатиніну.

Статеві відмінності. Аналіз застосування препарату у пацієнтів жіночої та чоловічої статі показав незначні статеві відмінності фармакокінетики левофлоксацину. Однак доказів клінічного значення цих статевих відмінностей фармакокінетики немає.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Довгасті таблетки, вкриті оболонкою з лінією розлому на одному боці, коричнево-рожевого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі до 25°C у сухому, недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мікро Лабс Лімітед.

Місцезнаходження. 92, Сіпкот, Хосур – 635 126, Індія.