

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**Л-ФЛОКС**  
**(L-FLOX)**

**Склад:**

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину містить левофлоксацину 500 мг (у вигляді левофлоксацину гемігідрату);

допоміжні речовини: глюкоза безводна, динатрію едетат, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для внутрішньовенних інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони Код АТС J01M A12.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Призначається при лікуванні бактеріальних запальних процесів у дорослих, спричинених бактеріями, чутливими до левофлоксацину: запалення легенів, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит.

**Противоказання.**

Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів, епілепсія, хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів, діти і підлітки віком до 18 років, вагітність, період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Л-флокс для внутрішньовенного введення слід застосовувати негайно (протягом 3-х годин) після перфорації гумової пробки, для профілактики будь-якого бактеріального забруднення. Захист від світла при інфузії не потрібний.

З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

Дозування залежить від виду і тяжкості інфекції.

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

| Показання   | Добова доза | Кількість введень на добу |
|---|-------------|---------------------------|
| Негоспітальні пневмонії   | 500 мг      | 1-2 рази                  |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом | 250 мг□     | 1 раз                     |
| Хронічний бактеріальний простатит                               | 500 мг□□    | 1 раз                     |
| Інфекції шкіри і м'яких тканин                                  | 500 мг      | 1-2 рази                  |

□ Слід розглядати доцільність збільшення дози у випадках тяжкої інфекції (це посилання стосується лише розчинів для інфузій).

□□ Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можливим є перехід від початкового внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим самим дозуванням.

У комбінації з антибіотиками з дією на анаеробні збудники.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно через нирки, для хворих з послабленою функцією нирок доза повинна бути зменшена.

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

| Кліренс креатиніну   | Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми) |  |  |
|--|---|--|--|
|  | 250 мг/24 години  | 500 мг/24 години                                     | 500 мг/12 години                                     |
| 50-20 мл/хв  | перша доза: 250 мг<br>наступні:<br>125 мг/24 години                   | перша доза: 500 мг<br>наступні: 250 мг/<br>24 години | перша доза: 500 мг<br>наступні: 250 мг/<br>12 години |
| 19-10 мл/хв  | перша доза: 250 мг<br>наступні: 125 мг/<br>48 години                  | перша доза: 500 мг<br>наступні: 125 мг/<br>24 години | перша доза: 500 мг<br>наступні: 125 мг/<br>12 години |
| □10 мл/хв, (а також при гемодіалізі та ХАПД <sup>1</sup> ) | перша доза: 250 мг<br>наступні: 125 мг/<br>48 години                  | перша доза: 500 мг<br>наступні: 125 мг/<br>24 години | перша доза: 500 мг<br>наступні: 125 мг/<br>24 години |

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

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

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

Розчин для в/в введення Л-флокс вводиться *повільно*, внутрішньовенно, шляхом крапельної інфузії.

Тривалість введення одного флакона Л-флокс (100 мл розчину для в/в введення з 500 мг левофлоксацину) має становити не менше 60 хвилин.

Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можливим є перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим же дозуванням.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших протибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування препаратом Л-флокс принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції описуються у відповідності 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ), невідомо (не може бути оцінено, виходячи з наявних даних).

У рамках кожної класифікації частотності небажані ефекти наведено у порядку зменшення ступеня серйозності.

### ***Інфекції та інвазії***

Нечасто: мікози (та проліферація інших резистентних мікроорганізмів).

### ***Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи***

Нечасто: лейкопенія, еозинofilія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз.

Частотність невідома: панцитопенія, гемолітична анемія.

#### *Розлади імунної системи*

Дуже рідко: анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»).

Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози.

Частотність невідома: підвищена чутливість (гіперчутливість) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Розлади метаболізму та харчування*

Нечасто: анорексія.

Дуже рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Психічні розлади*

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.

#### *Розлади 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).

#### *Розлади зору*

Дуже рідко: зорові порушення.

#### *Розлади слуху та вушного лабіринту*

Нечасто: вертиго.

Дуже рідко: порушення слуху

Частотність невідома: дзвін у вухах.

#### *Серцеві розлади*

Рідко: тахікардія.

Частотність невідома: подовження інтервалуQT на електрокардіограмі (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалуQT) та розділ «Передозування»).

#### *Васкулярні розлади*

Рідко: гіпотензії.

#### *Дихальні, грудні та медіастинальні розлади*

Рідко: бронхоспазми, диспное.

Дуже рідко: алергічний пневмоніт.

#### *Шлунково-кишкові розлади*

Часто: діарея, нудота.

Нечасто: блювання, болі в животі, диспепсія, здуття живота, запори.

Рідко: діарея геморагічна, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт.

#### *Гепатобіліарні розлади*

Часто: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП)

Нечасто: підвищення білірубіну крові.

Дуже рідко: гепатит.

Частотність невідома: повідомлялося про випадки жовтяниці та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин*

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: уртикарія.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання.

Частотність невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна багатоформна еритема, гіпергідроз.

Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції навіть після прийому першої дози.

#### *Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини*

Рідко: ураження сухожилів (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля), артралгія, міалгія.

Дуже рідко: розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»). Ця небажана побічна дія може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг. Можлива м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію *gravis*

Частотність невідома: ураження мускулатури (рабдоміоліз).

#### *Порушення з боку нирок та сечовивідної системи*

Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

#### *Загальні розлади та стани на місці введення засобу*

Нечасто: астенія.

Дуже рідко: пірексія.

Частотність невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

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

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

#### **Передозування.**

Найважливіші передбачувані симптоми передозування препарату Л-флокс стосуються центральної нервової системи (запаморочення, порушення свідомості та судомні напади). Згідно з результатами досліджень при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження QT-інтервалу. У випадках передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Лікування симптоматичне.

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, Л-флокс не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом Л-флокс діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

#### **Діти.**

Застосування препарату Л-флокс протипоказано дітям та підліткам віком до 18 років оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща

### **Особливості застосування.**

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

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

#### *Тривалість введення*

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 60 хвилин для 500 мг розчину для інфузій препарату Л-флокс. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузії можуть відзначатися тахікардія та тимчасове збільшення кров'яного тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися як наслідок різке зниження кров'яного тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження кров'яного тиску, введення слід негайно припинити.

#### *Тендиніт та розриви сухожилля*

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, що приймають кортикостероїди. Тому необхідним є ретельне спостереження за такими пацієнтами, якщо їм призначають препарат Л-флокс. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо вони спостерігають симптоми появи тендиніту. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Л-флокс слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

#### *Захворювання, викликані Clostridium difficile*

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом Л-флокс, може бути симптомами хвороби, викликані *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату Л-флокс, 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*

Розчин для інфузій Л-флокс протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі, та, як 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 через нирки, потрібна корекція дози для хворих із послабленою функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Левофлоксацин може час від часу викликати серйозні 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 пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Профілактика фотосенсибілізації*

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

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

Внаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Л-флокс 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 із психотичними розладами чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

### *Подовження інтервалу QT*

Слід з обережністю відноситися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику для подовження інтервалу QT, такими як, 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);
- пацієнти літнього віку;
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. розділ «Спосіб застосування та дози» (*Пацієнти літнього віку*), розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», розділ «Побічні реакції»/розділ «Передозування»).

### *Периферична нейропатія*

Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин, яка може швидко наставати. 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.

### *Гепатобілярні 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 іншими механізмами***

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід врахувати можливі небажані дії щодо нервової системи (запаморочення, 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 Л-флокс*

*Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби*

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

#### *Пробенецид і циметидин*

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

#### *Інша інформація*

На фармакокінетику левофлоксацину не спричиняють ніякого клінічно значущого впливу при одночасному застосуванні разом з наступними лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

#### Вплив препарату Л-флокс на інші лікарські засоби

##### *Циклоспорин*

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

##### *Антагоністи вітаміну К*

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

##### *Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT*

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, які відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди). (Див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

### **Фармакологічні властивості.**

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

#### Механізм дії

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

#### Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C<sub>max</sub>) чи площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою (подавляючою) концентрацією (МІК (МПК)).

#### Механізм резистентності

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

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

#### Межові значення

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 чутливих від резистентних організмів, представлено у нижче наведеній таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення MIKEUCAST 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>Staphylococcus spp.</i>                                 | ≤ 1 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    |
| Межові значення, не пов'язані з видами <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 1,0 до 2,0 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, та 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 диска з левофлоксацином 5 мкг).

Рекомендовані CLSI межові значення МІК та диско-дифузного методу для левофлоксацину (M100S17, 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 |
| <i>Бета-гемолітичний 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 антимікробну чутливість повинні 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 препарату, 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, викликані *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

### *Фармакокінетика*

#### Абсорбція

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

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

#### Розподіл

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

#### Проникнення у тканини та рідини організму

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

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

*Проникнення у тканини легенів*

Максимальні концентрації левофлоксацину у тканинах легенів після застосування 500 мг перорально становили приблизно 11,3 мкг/г та досягалися через 4-6 годин після застосування препарату.

Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

*Проникнення у вміст міхура*

Максимальні концентрації левофлоксацину 4,0-6,7 мкг/мл у вміст міхура досягалися через 2-4 години після застосування препарату через 3 дні застосування 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 застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягали 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2,0 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

*Концентрація у сечі*

Середня концентрація у сечі через 8-12 годин після 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 хоральної 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

Левофлоксацин слідує лінійній фармакокінетиці 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 видно з нижченаведеної 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 у залежності від статі. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин від жовтого до зеленувато-жовтого кольору, без побічних включень.

#### **Несумісність.**

Л-флокс сумісний з такими інфузійними розчинами – 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином декстрози, розчином Рингера, комбінованими розчинами для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти). Л-флокс для внутрішньовенного введення не можна змішувати з гепарином або розчинами, які мають лужну реакцію (наприклад розчин натрію гідрокарбонату).

**Термін придатності.** 2 роки

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі до 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

**Упаковка.** По 100 мл препарату у флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ЛЮПІН ЛІМІТЕД

**Місцезнаходження.** 159, Сі. Ес.Ті. Роуд, Каліна, Сантакруз (Іст), Мумбай, 400 098, Індія.