ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Левофлоксацин-Тева

(Levofloxacin-Teva)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину гемігідрату 256,23 мг, що еквівалентно левофлоксацину 250 мг, або левофлоксацину гемігідрату 512,46 мг, що еквівалентно левофлоксацину 500 мг;

допоміжні речовини:

ядро: натрію стеарилфумарат, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, коповідон, целюлоза мікрокристалічна;

плівкова оболонка: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві, овальні, двоопуклі таблетки, розміром 6 х 13 мм або 8 х 16 мм, вкриті плівковою оболонкою, з рискою на одній стороні і по боках; з гравіюванням «L» на стороні без риски.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин — синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S (-) енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії

Як антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-

гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Механізм розвитку резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається поетапно завдяки мутації сайту-мішені в топоізомеразах II типу, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єри проникнення (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксні механізми, можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. З огляду на механізм дії, зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Контрольні точки

Рекомендовані EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) контрольні точки МІК для левофлоксацину, за якими відрізняють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів з помірною чутливістю та мікроорганізми з помірною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, представлені у нижченаведеній таблиці для тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічно визначені EUCAST МІК для левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01)

Збудник	Чутливий	Резистентний
Enterobacteriacae	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Staphylococcus aureus коагулазонегативні стафілококи	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Enterococcus spp.[1]	≤ 4 мг/л	>4 мг/л
S. pneumoniae	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
H. influenzae	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
M. catarrhalis	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
Helicobacter pylori	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Aerococcus sanguinicola ma urinae[2]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Aeromonas spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Контрольні точки, не пов'язані з видом	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

[1] лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів
[2] сприйнятливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину. Поширеність резистентності може відрізнятися географічно та з часом для деяких видів. Інформація про поширеність місцевої резистентності є корисною, особливо для лікування важких інфекцій. За необхідності доцільно отримати консультацію спеціаліста, особливо коли користь препарату при певних інфекціях може бути поставлена під сумнів через рівень поширеності місцевої резистентності.

Зазвичай чутливі види

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

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

Анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus.*

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

Види з можливою набутою резистентністю (набута резистентність > 10 %)

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний (з великою вірогідністю має ко-резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину), коагулазонегативні *Staphylococcus 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*.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, C_{max} у плазмі крові досягається через 1–2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить 99–100 %. Вживання їжі дещо впливає на його всмоктування. Стабільні показники досягаються протягом 48 годин після застосування препарату в дозі 500 мг 1–2 рази на добу.

Розподіл. Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв’язується з білками 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.

Проникнення у тканини та рідини організму. Встановлено, що левофлоксацин проникає у

слизову оболонку бронхів, рідину епітеліальної вистилки, альвеолярні макрофаги, тканини легень, шкіру (вміст пухирів), тканини передміхурової залози та в сечу. Однак проникність левофлоксацину у спинномозкову рідину є слабкою.

Метаболізм. Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється зі сечею. Молекула левофлоксацину є стереохімічно стабільною і не зазнає інверсії хіральної структури.

Виведення. Після перорального та внутрішньовенного застосування левофлоксацин виводиться з плазми відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення здійснюється, в основному, нирками (понад 85 % введеної дози). Середній уявний загальний кліренс левофлоксацину після застосування однієї дози 500 мг становить 175 ± 29,2 мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів.

Лінійність. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні від 50 до 1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю. На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення і кліренс креатиніну, а період напіввиведення збільшується (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Фармакокінетика при нирковій недостатності

після одноразового перорального прийому дози 500 мг

Cl_{cr} [мл/хв]	< 20	20–49	50–80
Cl_R [мл/хв]	13	26	57
$t_{1/2}$ [год]	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.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Левофлоксацин-Тева показано для лікування у дорослих таких інфекцій:

– гострий пієлонефрит, ускладнені інфекції сечовидільного тракту;

– хронічний бактеріальний простатит;

– легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

У разі лікування нижчезазначених інфекцій лікарський засіб застосовується лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначаються для початкового лікування даних інфекцій, неможливе:

– гострий бактеріальний синусит;

– загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно із бронхітом;

– негоспітальна пневмонія;

– ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин;

– неускладнений цистит.

Левофлоксацин-Тева у даній лікарській формі (таблетки, вкриті плівковою оболонкою) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення під час первинного лікування левофлоксацином, розчином для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого компонента лікарського засобу.

Епілепсія.

Ушкодження сухожиль в анамнезі, пов’язані зі застосуванням фторхінолонів.

Дитячий вік.

Період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується при застосуванні солей заліза або магнієвих чи алюмінієвих антацидів, або диданозину (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію) одночасно з таблетками левофлоксацину. Супутнє застосування фторхінолонів з мультивітамінними засобами, які містять цинк, призводить до зниження їх абсорбції при пероральному прийомі. Не рекомендується застосовувати лікарські засоби, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній чи алюміній, або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину, які містять буферні агенти алюмінію або магнію) протягом 2 годин до або після прийому

таблеток левофлоксацину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Солі кальцію мінімально впливають на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

Сукральфат

Біодоступність таблеток левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні лікарського засобу зі сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому таблеток левофлоксацину.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження порога судомної готовності при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗЗ та іншими агентами, які знижують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при застосуванні з фенбуфеном була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 %, пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у дослідженні, малоймовірно, що статистично значущі кінетичні відмінності матимуть клінічну значимість. Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інші лікарські засоби

Відомо, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при застосуванні левофлоксацину разом із карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час [ПЧ]/міжнародне нормалізоване відношення [МНВ]) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, здатні подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби) (див. розділ «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT»).

Інша важлива інформація

Не зафіксовано впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші види взаємодій

Кортикостероїди

Ризик тендиніту та розриву сухожиль збільшується у пацієнтів, які лікуються одночасно кортикостероїдами та левофлоксацином. Отже, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів з левофлоксацином.

Вживання їжі

Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії з їжею, таким чином, таблетки лікарського засобу Левофлоксацин-Тева можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Необхідно уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні небажані реакції при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику (див. розділ «Протипоказання»).

Метицилінрезистентний S. aureus

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, зокрема до левофлоксацину. У зв’язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (і якщо вважається неможливим застосування зазвичай рекомендованих антибактеріальних засобів для лікування MRSA-інфекцій).

Левофлоксацин можна застосовувати для лікування гострого бактеріального синуситу та загострення хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були діагностовані відповідним чином.

Резистентність *E. coli* (найпоширенішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) до фторхінолонів варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

У разі легеневої форми сибірської виразки застосування лікарського засобу ґрунтується на даних чутливості *Bacillus anthracis in vitro* та експериментальних даних на тваринах, а також на обмежених даних застосування людям. Лікарі повинні враховувати національні та/або

міжнародні настанови щодо лікування сибірської виразки.

Пролонговані, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку і наявності факторів ризику, спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій на лікарський засіб, що впливають на різні, іноді декілька, системи організму (кістково-м'язову, нервову системи, психіку, органи чуття). Застосування левофлоксацину необхідно негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та звернутися до лікаря.

Тендиніт та розрив сухожиль

Тендиніт та розрив сухожиль (особливо ахіллового сухожилля, але не обмежуючись ним), іноді білатеральні, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами і фторхінолонами, про їх виникнення повідомляли навіть через кілька місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожиль підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів, які отримують 1000 мг левофлоксацину на добу, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів та пацієнтів, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати супутньої терапії кортикостероїдами.

При появі перших симптомів тендиніту (наприклад, болісного набряку, запалення) необхідно припинити лікування левофлоксацином та розглянути можливість призначення альтернативного лікування. Необхідно забезпечити відповідне лікування ураженої (-их) кінцівки (-вок) (наприклад, іммобілізацію). Не слід застосовувати кортикостероїди при появі ознак тендинопатії.

Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну. Потрібно контролювати стан пацієнтів літнього віку, якщо їм призначено левофлоксацин.

Міоклонія

Повідомлялося про випадки міоклонії у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик міоклонії підвищується у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо дозу левофлоксацину не коригують відповідно до кліренсу креатиніну. При першій появі міоклонії застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування) може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Захворювання, зумовлене *Clostridium difficile,* за своєю тяжкістю може варіювати від легкого до небезпечного для життя; найбільш тяжкою формою такого захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з цим важливо брати до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, якщо на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається тяжка діарея. При підозрі або підтвердженні *Clostridium difficile*-асоційованого захворювання слід негайно припинити застосування лікарського засобу і невідкладно почати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг та провокувати виникнення судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, лікарський засіб Левофлоксацин-Тева слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, та при застосуванні препаратів, що знижують судомний поріг, таких як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судомного нападу застосування левофлоксацину слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та контролювати щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції гіперчутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк до анафілактичного шоку), в окремих випадках – після застосування першої дози (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до свого лікаря або за невідкладною медичною допомогою.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаєлла), синдром Стівенса – Джонсона, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів необхідно попередити про ознаки та симптоми цих тяжких реакцій з боку шкіри та встановити ретельне спостереження. Якщо виникають ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити застосування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється повторно починати лікування цього пацієнта левофлоксацином.

Зміна рівня глюкози у крові

При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам із цукровим діабетом, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) чи інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемія, так і гіпоглікемія) (див. розділ «Побічні реакції»). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом необхідно контролювати рівень цукру в крові. При зміні рівня глюкози в крові у пацієнта лікування левофлоксацином необхідно негайно припинити та розглянути можливість проведення альтернативної терапії антибіотиками не з групи фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при застосуванні левофлоксацину, для запобігання її розвитку пацієнтам рекомендується уникати інтенсивного сонячного випромінювання чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час лікування та протягом 48 годин після його припинення.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Внаслідок можливого підвищення показників коагуляційних тестів (ПЧ/МНВ) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), за показниками коагуляції 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 приймали 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 разі виникнення таких реакції прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб Левофлоксацин-Тева пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT:

– вроджений синдром подовження інтервалу QT;

– супутнє застосування лікарських засобів, здатних подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних засобів);

– нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);

– захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QTc, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози. Пацієнти літнього віку», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які приймали хінолони і фторхінолони, повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпоестезії, дизестезії або слабкості. Щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану, у разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам,

які застосовують левофлоксацин, слід повідомити про це лікаря, перш ніж продовжувати лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

При прийомі левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) зафіксовано випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми захворювання печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення myasthenia gravis

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть посилювати м'язову слабкість у пацієнтів із *myasthenia gravis*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з *myasthenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на органи зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція

При застосуванні левофлоксацину, особливо тривалому, можливий надмірний ріст нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Аневризма та дисекція (розшарування) аорти, регургітація/недостатність серцевих клапанів

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального й мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із випадками аневризми у сімейному анамнезі чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів із вже діагностованою аневризмою та/або розшаруванням аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику чи сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково,
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або діагностований атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково,
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі раптового болю в животі, грудях або спині пацієнтам слід невідкладно звернутися до лікаря у відділення невідкладної медичної допомоги.

Пацієнтам потрібно рекомендувати негайно звертатись за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Вплив на лабораторні дослідження

У пацієнтів, які застосовували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнтам, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, слід негайно звернутися за медичною допомогою. Якщо є підозра на гострий панкреатит, прийом левофлоксацину слід припинити. Якщо підозра підтверджена, прийом левофлоксацину не слід відновлювати. Слід бути обережним пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Захворювання крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися ураження кісткового мозку, зокрема лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, апластична анемія або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є підозра на будь-яке з цих захворювань крові, слід контролювати показники крові. У разі відхилень результатів від норми слід розглянути можливість припинення лікування левофлоксацином.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Вміст натрію в одній таблетці цього лікарського засобу становить менше 1 ммоль (23 мг), тобто він практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не свідчать про наявність прямого або опосередкованого шкідливого впливу, який би був проявом репродуктивної токсичності.

Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом настає вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний до застосування в період годування груддю. Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб Левофлоксацин-Тева не можна призначати жінкам, які годують груддю.

Фертильність. Левофлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у щурів.

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

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, обумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Левофлоксацин-Тева приймають 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Левофлоксацин-Тева у даній лікарській формі (таблетки, вкриті плівковою оболонкою) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином, розчином для інфузій, використовуючи при цьому такі ж дозування, зважаючи на біоеквівалентність парентеральної та пероральної форм лікарського засобу.

Таблетки Левофлоксацин-Тева слід ковтати, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для зручності дозування таблетку можна розділити по рисці для поділу. Приймати таблетки можна незалежно від вживання їжі.

Лікарський засіб треба застосовувати щонайменше за 2 години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, диданозину (лише для форм, які містять алюміній або магній у буферних агентах) та сукральфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 3

Рекомендоване дозування для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок

(кліренс креатиніну > 50 мл/хв)

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості)	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500 мг	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень бактеріальної природи, у тому числі бронхіту	500 мг	1 раз	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг	1 раз	7–14 днів
Неускладнений цистит	250 мг	1 раз	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг	1 раз	8 тижнів

Особливі популяції

Таблиця 4

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв)

	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	перша доза – 250 мг	перша доза – 500 мг	перша доза – 500 мг
50–20 мл/хв	наступні – 125 мг/24 год	наступні – 250 мг/24 год	наступні – 250 мг/12 год
19–10 мл/хв	наступні – 125 мг/48 год	наступні – 125 мг/24 год	наступні – 125 мг/12 год
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД[1])	наступні – 125 мг/48 год	наступні – 125 мг/24 год	наступні – 125 мг/24 год

[1] Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

Пацієнти літнього віку. Якщо функція нирок не порушена, немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»: тендиніт та розриви сухожиль, подовження інтервалу QT).

Діти. Дітям протипоказано застосовувати лікарський засіб Левофлоксацин-Тева, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Симптоми. За даними досліджень токсичності на тваринах і клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найбільш важливими ознаками, які можна очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку ЦНС (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади); можливе подовження інтервалу QT; реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота та ерозія слизових оболонок.

У післяреєстраційний період спостерігались випадки впливу на ЦНС, зокрема сплутаність свідомості, судоми, міоклонія, галюцинації і тремор.

Лікування. Лікування симптоматичне. Варто передбачити моніторинг ЕКГ, оскільки можлива пролонгація інтервалу QT. Для захисту слизової шлунка застосовують антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Немає жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій, зазначених нижче, визначалася за допомогою таких критеріїв: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано в порядку зниження серйозності.

Інфекції та інвазії. Нечасто: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, резистентність мікроорганізмів.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи. Нечасто: лейкопенія, еозинофілія. Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія. Частота невідома: порушення функції кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи. Рідко: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: анафілактичний/анафілактоїдний шок[a] (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку метаболізму та харчування. Нечасто: анорексія. Рідко: гіпоглікемія, в основному у пацієнтів із цукровим діабетом, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки[*]*.* Часто: безсоння. Нечасто: тривожність, сплутаність свідомості, нервовість. Рідко: психотичні реакції (у т.ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичні сновидіння, нічні жахи, делірій. Частота невідома: психотичні реакції зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

З боку нервової системи[*]. Часто: головний біль, запаморочення. Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку). Рідко: судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті. Частота невідома: периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія (порушення координації рухів), екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

З боку органів зору[*]. Рідко: зорові порушення, такі як нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

З боку органів слуху та рівноваги[*]. Нечасто: вертиго. Рідко: дзвін у вухах. Частота невідома: втрата слуху, порушення слуху.

З боку серця[**]. Рідко: тахікардія, відчуття серцебиття. Частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія та *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT» та «Передозування»).

З боку судин[**]. Рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи. Нечасто: задишка (диспное). Частота невідома: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: діарея, блювання, нудота. Нечасто: абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм/здуття живота, запор. Частота невідома: геморагічна діарея, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи. Часто: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП). Нечасто: підвищення рівня білірубіну в крові. Частота невідома: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин[b]. Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз. Рідко: реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), стійкі медикаментозні висипання. Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини[*]. Нечасто: артралгія, міалгія. Рідко: ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для пацієнтів з *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового) (див. розділ «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовидільної системи. Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. Рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади*. Нечасто: астенія. Рідко: підвищення температури тіла (пірексія). Частота невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

[a] Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

[b] Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози.

[*] При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних реакцій на лікарський засіб, що іноді впливали на кілька систем організму та органи чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатії, пов'язані з парестезією та невралгією, втома, психічні симптоми (включаючи розлади сну, тривогу, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушення пам'яті та концентрації, порушення слуху, зору, смаку та нюху) у деяких випадках незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

[**] У пацієнтів, які застосовували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Серед інших побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолону, зафіксовано напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

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 лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс ЛТД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.