ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОКСОФ

(LOXOF)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину гемігідрат еквівалентно 500 мг левофлоксацину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, полісорбат 80, кросповідон, магнію стеарат, опадрай жовтий 03B52874 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки світло-оранжевого кольору з відбитком «500» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

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

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактерицидної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної

концентрації у сироватці крові (C_{max}) чи площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою (пригнічувальною) концентрацією (MIK).

Механізм резистентності

Резистентність до левофлоксацину розвивається внаслідок послідовних мутацій у місцях зв'язування двох типів топоізомераз II типу: ДНК-гірази та топоізомерази IV. На чутливість до левофлоксацину також можуть впливати інші механізми резистентності, такі як механізми непроникності мембран (поширені у *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюкс.

Спостерігалася перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

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

Антибактеріальний спектр

Визначені EUCAST (Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості) граничні значення MIK левофлоксацину, які відокремлюють чутливі штами від проміжно чутливих штамів і проміжно чутливі штами від резистентних штамів, наведені в таблиці нижче.

Граничні значення MIK левофлоксацину, визначені EUCAST (версія 10.0, 01.01.2020)

Збудник	Чутливий	Резистентний
Enterobacteriaceae	≤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
Streptococcus pneumoniae	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
Streptococcus груп *A, B, C* і *G*	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
Haemophilus influenzae	≤0,06 мг/л	>0,06 мг/л
Moraxella catarrhalis	≤0,125 мг/л	>0,125 мг/л
Helicobacter pylori	≤1 мг/л	>1 мг/л
Aerococcus sanguinicola та *urinae*[2]	≤2 мг/л	>2 мг/л
Aeromonas spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Фармакокінетичні/фармакодинамічні граничні значення, не пов'язані з видами	≤0,5 мг/л	>1 мг/л

[1] Лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

[2] Чутливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності певних видів мікроорганізмів може варіюватися географічно та з часом. Бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли місцева поширеність резистентності є такою, що ефективність препарату бодай при деяких типах інфекцій є сумнівною, слід звернутися за порадою до спеціаліста.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus метициліночутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* груп *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, набута (вторинна) резистентність яких може бути проблемою

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилінорезистентний[#], *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*

Резистентні види

Грампозитивні аеробні бактерії

Enterococcus faecium

Метицилінрезистентний *S. aureus (MRSA)* часто має також резистентність до фторхінолонів, зокрема до левофлоксацину.

-

Фармакокінетика

Абсорбція

При пероральному застосуванні левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1–2 годин. Абсолютна біодоступність становить 99–100 %.

Їжа практично не впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин після прийому 500 мг один або два рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїнами сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразової та повторної дози 500 мг, що вказує на інтенсивний розподіл у тканинах організму.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується 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 прийому та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % дози).

Середній уявний загальний кліренс левофлоксацину після одноразової дози 500 мг становив 175 ± 29,2 мл/хв.

Відсутність суттєвої різниці між фармакокінетикою левофлоксацину після внутрішньовенного введення та перорального прийому свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

Лінійність

Для левофлоксацину характерна лінійна фармакокінетика у діапазоні 50–1 000 мг.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів

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 (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.

Гендерні відмінності

Окремий аналіз пацієнтів виявив незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Локсоф показаний для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострий бактеріальний синусит*;
- загострення хронічного бактеріального бронхіту*;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин*.

У разі лікування вищезазначених інфекцій препарат застосовують лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначаються для початкового лікування даних інфекцій, неможливе:

- ускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрит);
- хронічний бактеріальний простатит;
- неускладнений цистит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

Локсоф у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення в ході первинного лікування левофлоксацином у формі розчину для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних

засобів.

*Тільки у разі якщо визнано неефективним або недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування цієї інфекції.

Протипоказання.

Левофлоксацин не слід призначати в наступних випадках:

– підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;

– побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;

– епілепсія;

– дитячий вік (до 18 років);

– період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

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

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з ним приймати солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній, або диданозид (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію). Одночасне застосування фторхінолонів із мультивітамінами, які містять цинк, призводить до зниження їх абсорбції при пероральному прийомі. Таблетки слід приймати не менш ніж через 2 години після застосування препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза або антациди, що містять магній або алюміній. Кальцію карбонат мінімально впливав на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

Сукральфат

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

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із 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 %, пробенециду – на 34 %. Це обумовлено тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості. Слід з обережністю одночасно застосовувати левофлоксацин із лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Інші препарати

У дослідженнях клінічної фармакології було продемонстровано, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом із карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорини

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином), повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване 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, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу ІА та ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби) (див. розділ «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT»).

Інша значуща інформація.

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

При одночасному застосуванні із глюкокортикоїдами підвищується ризик розриву сухожилля.

Вживання їжі

Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таблетки Локсоф можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

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

Метицилінрезистентний S. aureus

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі 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 (а антибіотики, які зазвичай рекомендуються для лікування інфекцій MRSA, вважаються неефективними).

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

Сибірська виразка. У разі легеневої форми сибірської виразки застосування ґрунтується на даних сприйнятливості *in vitro Bacillus anthracis* та експериментальних даних на тваринах, а також на обмежених даних застосування людям. Лікарі повинні враховувати національні та/або міжнародні документи консенсусу щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції

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

Тендиніт та розриви сухожиль

При лікуванні хінолонами можливе виникнення тендинітів, що можуть призводити до розриву сухожиль, включаючи ахіллове сухожилля. Тендиніти і розриви сухожиль, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину і навіть через кілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Найбільш схильні до тендинітів і розривів сухожиль літні пацієнти, пацієнти з порушенням функції нирок, пацієнти, які отримують добову дозу 1 000 мг левофлоксацину, пацієнти після трансплантації органів, а також пацієнти, яких лікують кортикостероїдами. Необхідно контролювати стан пацієнтів літнього віку, якщо їм призначено левофлоксацин. При підозрі на тендиніт (зокрема, коли виникає болісний набряк, запалення) застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля) (див. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Якщо з'явилися ознаки тендинопатії, не слід застосовувати кортикостероїди.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. При першій появі міоклонусу застосування

левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування таблетками Локсоф, може бути симптомами хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити прийом таблеток Локсоф, і пацієнтів слід без затримки лікувати підтримуючими засобами та призначити специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і у випадку з іншими хінолонами, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, при одночасній терапії препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомних нападів лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

У пацієнтів з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази може бути схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолінів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із порушенням функції нирок (ниркова недостатність) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

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

Важкі шкірні побічні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про важкі шкірні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН: також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса–Джонсона (ССД) та реакції лікарського засобу з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя чи призводити до смерті.

Під час застосування препарату пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми важких шкірних реакцій і ретельно стежити за їх станом.

При появі перших ознак цих реакцій слід негайно припинити прийом левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта спостерігається така серйозна шкірна

реакція, як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН: також відомий як синдром Лаєлла), синдром Стівенса — Джонсона (ССД) та медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), при застосуванні левофлоксацину, не можна призначати даний лікарський засіб за жодних обставин у майбутньому.

Зміна рівня глюкози у крові

Як і у випадку з усіма хінолонами, повідомлялося про порушення рівня глюкози в крові, включаючи випадки гіперглікемії та гіпоглікемії, особливо у пацієнтів літнього віку, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами перорально (наприклад, глібенкламідом) чи інсуліном. Рекомендується ретельний нагляд за рівнем глюкози в крові у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо пацієнт повідомляє про відхилення рівня глюкози в крові, лікування леволоксацином слід негайно припинити і розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами.

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується підвищений вплив сонячних променів чи штучне УФ випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час прийому Локсофу та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Унаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Локсоф у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовують 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 одної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Потрібно розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

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

– 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, антипсихотичні засоби);

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

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

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

Периферична нейропатія

Повідомлялося про стрімку сенсорну чи сенсомоторну периферичну полінейропатію, що призводила до парестезій, гіпестезій, дизестезій або м'язової слабкості, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або м'язова слабкість, щоб попередити виникнення необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення

При прийомі левофлоксацину повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що становить загрозу для життя, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми захворювань печінки, як анорексія, жовтяниця, забарвлення сечі у чорний колір, свербіж чи біль у ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

Розлади зору

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

Суперінфекція

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на лабораторні дослідження

У пацієнтів, які отримували 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, хворих на туберкульоз.

Аневризма / розшарування аорти.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аорти та мітрального клапана. У пацієнтів, які отримували фторхінолони, реєстрували випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (зокрема з летальними наслідками), а також випадки регургітації/недостатності одного із серцевих клапанів. Тому антибіотики із групи фторхінолонів слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів лікування для пацієнтів з наявністю випадків аневризми/розшарування аорти або вроджених вад серцевого клапана в сімейному анамнезі; для пацієнтів з існуючою аневризмою/розшаруванням аорти чи захворюванням серцевих клапанів та для пацієнтів із факторами ризику розвитку регургітації аорти або регургітації/недостатності серцевих клапанів (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса — Данлоса, артеріїт Такаясу, синдром Тернера, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит та атеросклероз, синдром Шегрена, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми та розшарування аорти чи розриву аортального клапана підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У випадку виникнення різкого абдомінального болю, болю у грудях чи спині, раптового виникнення задишки, прискореного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або у яких виникла блювота, повинні пройти негайне медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину потрібно припинити. У разі підтвердження цього діагнозу лікування левофлоксацином не слід відновлювати. Варто бути обережними щодо пацієнтів із панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»)

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися недостатність кісткового мозку, зокрема лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, апластична анемія або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати показники аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути припинення лікування левофлоксацином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

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.

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

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

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

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід бути обережними під час прийому препарату через можливі небажані побічні реакції з боку нервової системи (запаморочення, сонливість, розлади зору), що погіршують здатність концентруватися та реагувати, створюючи ризик у ситуаціях, коли ці якості є особливо важливими.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Локсоф слід приймати 1 або 2 рази на добу. Доза та тривалість лікування залежать від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника. Рекомендується продовжувати лікування Локсофом принаймні протягом 48 – 72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженої мікробіологічними тестами відсутності збудників.

Препарат можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення при первинному лікуванні левофлоксацином у формі розчину для інфузій, використовуючи при цьому такі ж дозування.

Таблетки Локсоф слід ковтати, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати їх можна як разом з їжею, так і в проміжках між вживанням їжі.

Препарат 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 засобах) та сукральфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі необхідності застосування дози, меншої 500 мг, слід застосовувати препарат в іншій лікарській формі або з іншим вмістом діючої речовини.

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

Таблиця 3

Показання	Добова доза	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострі бактеральні синусити	500 мг	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного бактеріального бронхіту	500 мг	1 раз	7–10 днів
Негоспітальні пневмонії	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Пієлонефрит	500 мг	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	500 мг	1 раз	10–14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів
Інфекції шкіри і м`яких тканин	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Легенева сибірська вирізка	500 мг	1 раз	8 тижнів

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну — менше 50 мл/хв

Таблиця 4

	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.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби у корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»: Тендиніт та розриви сухожиль. Подовження інтервалу QT).

Діти. Дітям протипоказано застосовувати Локсоф, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Симптоми. Найважливіші симптоми передозування – це порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні

напади, міоклонус, галюцинації та тремор); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок; можливе подовження QT-інтервалу.

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 ефектів, зазначених у таблиці 5, визначалась 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), невідомо (не можна визначити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано в порядку зниження серйозності.

Таблиця 5

Клас системи органів	часто	нечасто	рідко	невідомо
Інфекції та інвазії		грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів		
З боку кровотворної та лімфатичної системи		лейкопенія, еозинофілія	тромбоцитопенія,нейтропенія	недостатність кісткового мозку, зокрема апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
З боку імунної системи			ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілактичний/ анафілактоїдний шок[1] (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку ендокринної системи		анорексія	гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет, синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (див. розділ «Особливості застосування»)	гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку психіки*	безсоння	тривожність, неспокій, стани страху, сплутаність свідомості, нервовість	психотичні реакції (в т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні жахи	манія, психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку нервової системи*	головний біль, запаморочення	сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку)	судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія	міоклонус, 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
З боку органів зору*			зорові порушення, такі як затуманення зору, нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»)	тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт
З боку органів слуху та рівноваги*		вертиго	шум у вухах	втрата слуху, порушення слуху
З боку серця			Тахікардія, відчуття серцебиття	шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія типу torsade de pointes (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування»: Подовження інтервалу QT та «Передозування»)
З боку судин**			артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи		задишка (диспное)		Бронхоспазм, алергічний пневмоніт
З боку травної системи	Діарея, блювання, нудота	абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм / здуття живота, запор		діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит

Гепатобіліарні розлади	підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП)	підвищення рівня білірубіну в крові		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[2]		висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	Реакції лікарського засобу з еозинофілією і системними симптомами (DREES-синдром), стійка лікарська еритема	Гіперпігментація шкіри, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), синдром Стівенса — Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини*		артралгія міалгія	ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)	рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового, див. розділ «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит
З боку нирок та сечовидільної системи		підвищені показники креатиніну в сироватці крові	гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади		астенія	підвищення температури тіла (пірексія)	біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках)

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

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

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

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, реєстрували випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (зокрема з летальними наслідками), а також регургітації/недостатності одного з серцевих клапанів (див. розділ «Особливості застосування»).

Опис окремих побічних реакцій

У період післяреєстраційного застосування фторхінолонів у пацієнтів виникали нейропсихіатричні симптоми, зокрема тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія та порушення концентрації уваги. Ці явища можуть бути проявами тривалих, інвалідизуючих побічних реакцій, спричинених фторхінолонами, що призводять до втрати працездатності.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла і вологи та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед.

Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індастріал Ареа 3, Девас - 455001, Індія.

Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.