

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМАК

(LEVOMAC)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, кросповідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), пропіленгліколь, діетилфталат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричнево-червоного кольору, гладенькі з обох боків (250 мг);

капсулоподібної форми двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричнево-червоного кольору, гладенькі з обох боків (500 мг).

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – це 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 бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ($C_{\max}$) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою (пригнічувальною) концентрацією (МІК (МПК)).

Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину досягається шляхом поетапного процесу мутацій цільової ділянки в обох топоізомеразах II типу, ДНК-гіразі та топоізомеразі IV. Інші механізми опору, такі як бар'єри проникнення (типів для *Pseudomonas aeruginosa*) і механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами протибактеріальних 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 чутливі від резистентних організмів, зазначені у наведеній нижче таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> (Коагулазонегативні стафілококи)	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C та G</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ мг/л	$> 0,125$ мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola та urinae</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
Фк/Фд (Не пов'язані з видами) межові значення	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

1: лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів

2: Висновок про чутливість можна зробити на основі чутливості до ципрофлоксацину

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів і бажано отримувати локальну інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при

лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, коли користь препарату, щонайменше для деяких типів інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* груп 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*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Види, щодо яких набута резистентність може бути проблемою

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, коагулазо-негативний *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*.

*Метицилінрезистентний *S. aureus*, з великою вірогідністю, може мати спільну резистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, пік концентрації у плазмі крові досягається через 1-2 години.

Абсолютна біодоступність становить 99-100 %.

Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1 або 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 однократної та повторюваної дози 500 мг, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму. Було продемонстровано проникнення левофлоксацину у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів, альвеолярні макрофаги, легеневу тканину, шкіру (рідину пухирів), тканину простати і сечу. Проте левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація. Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є

дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять < 5 % дози і виділяються з сечею. Левофлоксацин стереохімічно стабільний та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення. Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 6–8 годин). Виводиться переважно нирками (> 85 % введеної дози).

Середній загальний кліренс левофлоксацину після одноразової дози 500 мг був $175 \pm 29,2$ мл/хв.

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного і перорального введення, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів введення.

Лінійність. Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні від 50 до 1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю. На фармакокінетику левофлоксацину впливає ступінь порушення ниркової функції. При погіршенні функції нирок знижується ниркове виведення і кліренс, а період напіввиведення збільшується як показано у таблиці нижче.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразової пероральної дози 500 мг:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20–49	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 і пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

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

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі традиційних досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторної дози, канцерогенного потенціалу та токсичності для репродукції та розвитку.

Левофлоксацин не спричиняв погіршення фертильності або репродуктивної здатності у щурів, і його єдиним впливом на плід було уповільнене дозрівання внаслідок токсичності для матері.

Левофлоксацин не індукував генні мутації в клітинах бактерій або ссавців, але індукував хромосомні аберації в клітинах легень китайського хом'яка *in vitro*. Ці ефекти можна пояснити інгібуванням топоізомерази II. Тести *in vivo* (мікронуклеус, обмін сестринськими хроматидами, позаплановий синтез ДНК, домінантні летальні тести) не виявили генотоксичного потенціалу.

Дослідження на мишах показали, що левофлоксацин має фототоксичну дію лише у дуже

високих дозах.

Левовфлоксацин не виявив жодного генотоксичного потенціалу в дослідженні фотомутагенності, і він зменшує розвиток пухлини в дослідженні фотоканцерогенності. Як і інші фторхінолони, левофлоксацин продемонстрував вплив на хрящ (пухирі та порожнини) у щурів і собак. Ці результати більш спостерігалися у молодих тварин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат призначати дорослим для лікування наступних інфекцій:

- Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечових шляхів.
- Хронічний бактеріальний простатит.
- Інгаляційна сибірська виразка: постконтактна профілактика та лікування.

При нищезазначених інфекціях препарат слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використовувати антибактеріальні препарати, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування цих інфекцій.

- Гострий бактеріальний синусит.
- Загострення хронічного бронхіту.
- Негоспітальна пневмонія.
- Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин.
- Неускладнений цистит.

Препарат також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких показано поліпшення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів, до будь-якого компонента препарату, епілепсія, скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування фторхінолонів, дитячий вік до 18 років, період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат

Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин. Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з ним приймати солі заліза або антациди, що містять магній або алюміній, або диданозин (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, які містять цинк, призводить до зниження їх пероральної абсорбції. Не рекомендується приймати препарати, що

містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній або алюміній, або диданозин (лише для форм диданозину, які містять буферні агенти алюмінію або магнію), протягом 2 годин до/після застосування левофлоксацину. Солі кальцію мінімально впливали на пероральну абсорбцію левофлоксацину.

Сукральфат

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

Теофілін, фенбуфен або інші подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

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

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, не є вірогідним, що статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інше

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не спричиняють ніякого клінічно значущого впливу карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив препарату на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К,

необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

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

Інша важлива інформація

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії левовфлоксацин не впливав на фармакокінетику теофіліну (який є пробним субстратом для CYP1A2), що свідчить про те, що левовфлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші форми взаємодії

Прийом їжі

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левовфлоксацину пацієнтам, у яких у минулому спостерігалися серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні дії»).

Лікування цих пацієнтів левовфлоксацином слід розпочинати лише у разі відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

Ризик резистентності

Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність спільної резистентності до фторхінолонів, включаючи левовфлоксацин. У зв'язку з цим левовфлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левовфлоксацину (зазвичай рекомендовані антибактеріальні засоби для лікування інфекцій MRSA вважаються недоречними).

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

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

Інгаляційна сибірська виразка: застосування людям базується на даних про чутливість *Bacillus*

anthracis in vitro та експериментальних даних на тваринах разом з обмеженими даними досліджень на людях. Лікарі повинні звертатися до національних та/або міжнародних консенсусних документів щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції на лікарські засоби

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (тривають місяці або роки), які призводять до інвалідизації, та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді декілька систем організму (скелетно-м'язову, нервову, психіатричну та органи чуття), незалежно від віку та наявних факторів ризику. Застосування левофлоксацину слід негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам слід порадити звернутися до свого лікаря за порадою.

Тендиніт і розрив сухожилля.

При лікуванні хінолонами можуть виникати тендиніти, що можуть призводити до розриву сухожилля, включаючи ахіллове сухожилля. Тендиніти і розриви сухожилля, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину, і навіть через декілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Найбільш схильні до тендинітів і розривів сухожилля пацієнти віком від 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, та при лікуванні кортикостероїдами. Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну. Таким чином, необхідно проводити контроль стану пацієнтів літнього віку, призначаючи їм левофлоксацин. При підозрі на тендиніт лікування левофлоксацином слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували 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. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо тяжка, стійка або з домішками крові упродовж або після лікування (включаючи декілька тижнів після лікування) левофлоксацином може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може варіюватися за ступенем тяжкості від легкого до такого, що загрожує життю, найважчою формою якого є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні дії»). Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після лікування лікарським засобом левофлоксацин розвивається серйозна діарея. Якщо є підозра або підтверджена CDAD, прийом левофлоксацину слід негайно припинити та невідкладно розпочати відповідне лікування. У такій ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

Пацієнти зі схильністю до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі.

Як і інші хінолони, препарат слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильними до судом, або при одночасній терапії з ліками, що знижують судомний поріг, такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікувати хінолоновими антибактеріальними препаратами. Тому якщо левофлоксацин необхідно застосовувати таким пацієнтам, слід контролювати можливу появу гемолізу.

Ниркова недостатність.

Левофлоксацин виводиться в основному нирками, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю потрібна корекція дози.

Реакції гіперчутливості.

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (у тому числі ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), навіть після першого застосування. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи токсично-епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та реакцію на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні дії»). Під час призначення пацієнтів слід повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій і перебувати під ретельним наглядом. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно припинити прийом левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як SJS, TEN або DRESS під час застосування левофлоксацину, лікування левофлоксацином не можна відновлювати у цього пацієнта в будь-який час.

Зміна рівня глюкози в крові.

Як і при застосуванні всіх хінолонів, порушення рівня глюкози в крові, включаючи гіпоглікемію та гіперглікемію, частіше виникає у пацієнтів літнього віку, зазвичай у хворих на діабет, які отримують супутнє лікування пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет рекомендується ретельний контроль рівня глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Тривале лікування слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про порушення глюкози в крові, а також слід розглянути альтернативну не фторхінолонову антибактеріальну терапію.

Профілактика реакцій фоточутливості.

Під час лікування левофлоксацином повідомлялось про реакції фоточутливості.

З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості пацієнтам, які приймають левофлоксацин, слід уникати сонячного опромінення та УФ-променів (лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) через можливу фотосенсибілізацію під час прийому левофлоксацину або протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К, слід контролювати показники згортання крові при одночасному прийомі левофлоксацину та антагоністів вітаміну К (варфарин) через потенційний ризик збільшення показників згортання крові (протромбіновий час/МНВ) та/або кровотечі.

Психотичні реакції.

У пацієнтів, які отримували хіноліни, включаючи левофлоксацин, спостерігалися психотичні реакції. У рідкісних випадках вони призводили до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки – іноді навіть після прийому єдиної дози левофлоксацину. 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 або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT.

При прийомі фторхінолонів повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT. Слід дотримуватися обережності при прийомі фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, щодо пацієнтів з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT:

- синдром вродженого або набутого подовженого інтервалу QT;
- при одночасному застосуванні лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- при порушенні балансу електролітів (у тому числі гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- захворювання серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку і жінки більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому застосовувати фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, у цій групі пацієнтів слід з обережністю.

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості.

Пацієнтам, які лікуються левофлоксацином, слід повідомити свого лікаря перед продовженням лікування, якщо присутні такі симптоми нейропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні розлади.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялось про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, переважно у пацієнтів із 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, темна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

Myasthenia gravis

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів з міастенією гравіс. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялось про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність застосування підтримки дихання у пацієнтів з 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. При розвитку вторинної інфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Лабораторні дослідження.

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

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis* і тому може відзначатися хибно-негативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Аневризма та розшарування аорти, регургітація / недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після прийому фторхінолонів. Повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (включаючи летальні випадки), а також про регургітацію / недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом захворювання аневризми чи вродженої вади серцевого клапана, або у пацієнтів з уже існуючою аневризмою та/або розшаруванням аорти чи захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику чи станів, що сприяють:

- як для аневризми, так і для розшарування аорти та регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит) або додатково
- при аневризмі та розшаруванні аорти (наприклад, судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюса або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми та розшарування аорти, а також їх розриву також може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно лікуються системними кортикостероїдами.

У разі раптового болю в животі, грудній клітці або спині пацієнтам слід поради негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід поради негайно звернутися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу підвищеного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчують нудоту, нездужання, абдомінальний дискомфорт, гострий абдомінальний біль або блювання, повинні пройти негайне медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити; у разі підтвердження лікування левофлоксацином не слід відновлювати. Пацієнтам, що мають панкреатит в анамнезі, слід бути обережними (див. розділ «Побічні дії»).

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинути недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Існують дані про дослідження на тваринах, які не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив стосовно репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини і на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща організму, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним.

Годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Інформації щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони

екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща організму, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю.

Фертильність. Відомо, що левофлоксацин не призводив до розладів фертильності і 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, зумовлювати підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при водінні автомобіля або керуванні механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Таблетки Левомак 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 Левомак слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Якщо необхідно, таблетку можна розділити вздовж риски для розподілу. Приймати їх можна як разом з їжею, так і в інший час. Таблетки левофлоксацину слід приймати принаймні за 2 години до або після введення солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, або диданозину (тільки лікарські форми диданозину з буферними речовинами, що містять алюміній або магній) і сукральфату, оскільки може спостерігатися зниження абсорбції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Стосовно дозування слід дотримуватися таких рекомендацій для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв:

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості)	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500 мг 1 раз на добу	10-14 днів
Гострі бактеріальні загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у тому числі бронхіт	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів

Ускладнені інфекції сечових шляхів	500 мг 1 раз на добу	7-14 днів
Неускладнений цистит	250 мг 1 раз на добу	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 днів
Інгаляційна сибірська виразка	500 мг 1 раз на добу	8 тижнів

Особливі популяції

Порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв)

	Режим дозування 250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	<i>перша доза: 250 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>
50-20 мл/хв	<i>наступні: 125² мг/ 24 години</i>	<i>наступні: 250 мг/ 24 години</i>	<i>наступні: 250 мг/ 12 годин</i>
19-10 мл/хв	<i>наступні: 125² мг/ 48 годин</i>	<i>наступні: 125² мг/ 24 години</i>	<i>наступні: 125² мг/ 12 годин</i>
<10 мл/хв (включаючи гемодіаліз і ХАПД ¹)	<i>наступні: 125² мг/ 48 годин</i>	<i>наступні: 125² мг/ 24 години</i>	<i>наступні: 125² мг/ 24 години</i>

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

²Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату у дозі менше 250 мг слід застосовувати препарати левофлоксацину з можливістю такого дозування.

Дозування для пацієнтів із порушеною функцією печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

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

Діти.

Препарат протипоказаний дітям віком до 18 років.

Передозування.

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найважливіші ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку

центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості і судомні напади, подовження інтервалу QT, а також шлунково-кишкові реакції, такі як нудота та ерозії слизової оболонки.

Під час постмаркетингового застосування левофлоксацину спостерігалися ефекти з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації і тремор. У випадку передозування проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Для захисту слизової оболонки шлунка можна використовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і ХАПД, не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Наведена нижче інформація базується на даних клінічних досліджень на більше ніж 8300 пацієнтів і на великому післяреєстраційному досвіді левофлоксацину.

Частота визначена, виходячи з наступного умовного позначення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (не може бути оцінено за наявними даними).

У рамках кожної частотної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Класифікація за органами і системами	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Невідомо (не може бути оцінено за наявними даними)
Інфекції та інвазії		Грибкова інфекція, включаючи інфекцію, спричинену грибами роду <i>Candida</i> Резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку системи крові та лімфатичної системи		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			Ангіоневротичний набряк Гіперчутливість	Анафілактичний шок ^a Анафілактоїдний шок ^a
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)	

З боку метаболізму і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет Гіпоглікемічна кома	Гіперглікемія -
З боку психіки*	Безсоння	Тривожність Сплутаність свідомості Нервозність	Психотичні реакції (наприклад з галюцинаціями, параноєю) Депресія Ажитація Незвичні сновидіння Нічні кошмари Маячня	Психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій, манія.
З боку нервової системи*	Головний біль Запаморочення	Сонливість Тремор Дисгевзія	Судоми Парестезія Порушення пам'яті	Периферична сенсорна нейропатія Периферична сенсомоторна нейропатія Паросмія, включаючи аносмію Дискінезія Екстрапірамідні розлади Агевзія Синкопе Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія Міоклонус
З боку органів зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору Дзвін у вухах	Тимчасова втрата зору Увеїт
З боку органів слуху і лабіринту* З боку серця**		Вертиго	Тахікардія Відчуття серцебиття	Втрата слуху Порушення слуху Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця Шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (повідомляли переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT) Подовжений інтервал QT на ЕКГ
З боку судин**	Застосовується лише для в\в форм: Флебіти		Гіпотензія	
З боку дихальної системи З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея Блювання Нудота	Диспное Біль у животі Диспепсія Здуття живота Запор		Бронхоспазм Алергічний пневмоніт Геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, у тому числі псевдомембранозний коліт Панкреатит

Гепатобіліарні розлади	Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення білірубіну крові		Жовтяниця і тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями
З боку шкіри та підшкірної тканини ^b		Висипання Свербіж Кропив'янка Гіпергідроз	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), фіксований лікарський висип	Гепатит Токсично- епідермальний некроліз Синдром Стівенса-Джонсона Мультиформна еритема Реакції фоточутливості Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит Гіперпігментація шкіри.
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*		Артралгія Міалгія	Ураження сухожилля, у тому числі тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля) М'язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів із міастенією гравіс	Рабдоміоліз Розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля) Розрив зв'язок Розрив м'язів Артрит
З боку сечовидільної системи		Збільшення креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту) Пірексія	
Загальні порушення і стани у місці введення	Застосовується лише для в\в форм: Реакції у місці введення (біль, почервоніння)	Астенія		Біль (у тому числі біль у спині, грудях і кінцівках)

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

^b Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів:

напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих і потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що впливають на декілька систем органів і органів чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху) повідомлялося у зв'язку із

застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від наявних раніше фактори ризику (див. розділ «Особливості застосування»); також повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги, як потенційні аспекти довготривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, спричинених фторхінолонами.

****У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (включаючи летальні випадки), а також про регургітацію / недостатність будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).**

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній упаковці; по 5 таблеток у блістері; по 4 блістери з'єднаних між собою, по 5 таких блістерів у картонній упаковці;

по 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей №366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.