

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВАСЕПТ

(LEVASEPT)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; оболонка – Opadry 03B565038 (кислота сорбінова, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, ванілін, хіноліновий жовтий алюмінієвий лак (Е 104), полісорбати, пропіленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневого кольору, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з відтиском «B500» з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби з групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний лікарський засіб класу фторхінолонів, який є S-енантіомером рацемічної активної речовини офлоксацин.

Механізм дії

Як антибактеріальний лікарський засіб із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гіраза та топоізомеразу IV.

Взаємозв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД)

Ступінь бактерицидної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці крові ($C_{\max}$) або площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Механізм(и) розвитку резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається у вигляді ступеневої мутації сайту-мішені в обох типів топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як проникність (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*), і механізми відтоку можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

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

Межові концентрації

EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) рекомендує МІК левофлоксацину для визначення чутливості від опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів, представлених у таблиці 1 за даними тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

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

Збудник	Чутливий	Резистентний
<i>Enterobacteriaceae</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</i> (групи A, B, C і G)	$\leq 0,001$ 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 and urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
ФК-ФД граничні значення (не пов'язані з видом)	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

¹Тільки неускладнені інфекції сечовидільної системи.

²Чутливість може залежати від чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів, тому локальна інформація щодо резистентності дуже важлива, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід вдатися до експертної консультації, коли локальна поширеність резистентності є такою, що доцільність застосування лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, залишається під питанням.

Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis*, метицилінчутливі *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* груп C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Грамнегативні аероби: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаероби: *Peptostreptococcus*.

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

Види з можливою набутою резистентністю

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, метицилінрезистентні[#] *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаероби: *Bacteroides fragilis*.

Природно резистентні штами

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*.

[#]Метицилінрезистентні *S. aureus* з високою імовірністю мають корезистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому 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 незначно впливає на його всмоктування. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин після застосування 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 добрий розподіл у тканинах організму.

Проникнення в тканини і рідини організму. Було продемонстровано, що левофлоксацин проникає в слизову оболонку бронхів, рідину епітеліальної вистилки, альвеолярні макрофаги, тканину легень, шкіру (рідину пухирів), тканину передміхурової залози і сечу. Однак левофлоксацин погано проникає у спинномозкову рідину.

Метаболізм. Левофлоксацин метаболізується незначною мірою, його метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше

5 % кількості препарату, що виділяється із сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення. Після перорального та внутрішньовенного застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % отриманої дози). Середній уявний загальний кліренс левофлоксацину з організму після одноразового прийому 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв.

Немає суттєвої різниці фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що дозволяє припустити, що пероральний та внутрішньовенний шляхи введення взаємозамінні.

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

Особливі популяції

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується, як показано в таблиці 2.

Таблиця 2

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового перорального прийому дози 500 мг

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20–49	50–80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (год)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину між молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Левасепт показаний для лікування таких інфекцій у дорослих:

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування.

У разі лікування нижчезазначених інфекцій лікарський засіб Левасепт слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування цих інфекцій, неможливе.

- Гострий бактеріальний синусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- неускладнений цистит.

Лікарський засіб Левасепт у формі таблеток також можна застосовувати для завершення курсу терапії у пацієнтів, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином для внутрішньовенного застосування.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

Епілепсія.

Ушкодження сухожилля в анамнезі, пов'язане із застосуванням фторхінолонів.

Дитячий вік.

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 диданозин (стосується тільки препаратів диданозину з буферними компонентами, що містять алюміній або магній).

Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, які містять цинк, призводить до

зниження їхньої абсорбції при пероральному прийомі.

Препарати, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку або антациди, що містять магній або алюміній, або диданозин (стосується тільки препаратів диданозину з буферними компонентами, що містять алюміній або магній), не рекомендується приймати впродовж 2 годин до або після прийому левофлоксацину у таблетках (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Солі кальцію мінімально впливають на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

Сукральфат

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

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

У клінічних дослідженнях не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження церебрального судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, НПЗЗ та іншими препаратами, які зменшують судомний поріг.

Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену 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 при одночасному застосуванні циметидину знижується на 24 %, пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значущості.

Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша інформація

Клінічні фармакологічні дослідження продемонстрували, що на фармакокінетику левофлоксацину не спричинялося 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) повідомляли про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване співвідношення (ПТ/МНС)) та/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

Левовфлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу ІА та ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби), див. розділ «Особливості застосування».

Інша значуща інформація

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії не встановлено впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші форми взаємодії

Вживання їжі

Не спостерігали клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таким чином, таблетки Левасепт можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

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

*Метицилінрезистентні *S. aureus* (MRSA)*

Для метицилінрезистентних *S. aureus* існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (застосування загальноприйнятих антибактеріальних препаратів для лікування MRSA-інфекцій вважається недоцільним).

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

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

Застосування при легеневій формі сибірської виразки ґрунтується на даних чутливості *Bacillus anthracis*, отриманих *in vitro* та у дослідях на тваринах, а також на обмежених даних про застосування людині. Лікарі повинні дотримуватися національних та/або міжнародних узгоджених висновків щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

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

Тендиніт та розриви сухожиль

Тендиніт і розриви сухожиль (включаючи, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді білатеральні, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку застосування хінолонів і фторхінолонів і навіть через кілька місяців після припинення лікування.

Найбільш схильні до тендинітів і розривів сухожиль пацієнти старшого віку, пацієнти з порушеннями функції нирок, пацієнти з трансплантацією солідних органів та пацієнти, які одночасно застосовують кортикостероїди. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування. Потрібно розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію) ураженої кінцівки (кінцівок). При появі ознак тендинопатії не слід застосовувати кортикостероїди. *Захворювання, спричинені Clostridium difficile*

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування (до декількох тижнів після завершення курсу лікування) препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). Тяжкість CDAD може коливатися від легкої форми до стану, небезпечного для життя, найтяжчою формою є псевдомембранозний коліт. Тому важливо враховувати можливість розвитку такого захворювання у пацієнтів із серйозною діареєю під час або після лікування левофлоксацином. При підозрі на псевдомембранозний коліт або його підтвердженні слід негайно припинити застосування левофлоксацину і якнайшвидше розпочати відповідну терапію (наприклад, пероральний прийом метронідазолу або ванкоміцину).

Лікарські засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг та провокувати судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, лікарський засіб Левасепт слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, схильним до судом, або при одночасній терапії препаратами, що знижують судомний поріг, наприклад теофіліном. У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому при застосуванні левофлоксацину таким пацієнтам слід моніторити можливе виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Реакції підвищеної чутливості

Левофлоксацин може спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози препарату. Пацієнтам слід припинити лікування негайно і звернутися до свого лікаря або лікаря невідкладної допомоги, який розпочне відповідні невідкладні заходи.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про розвиток тяжких шкірних побічних реакцій (SCAR), включаючи токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона та реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід попередити про ознаки і симптоми тяжких шкірних реакцій та здійснювати ретельний нагляд. Якщо такі ознаки та симптоми з'являються, потрібно негайно припинити застосування левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона або DRESS при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта у жодному разі не можна розпочинати повторно.

Зміна рівня глюкози у крові

При застосуванні усіх хінолонів, особливо пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) або інсулін, повідомляли про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемія, так і гіпоглікемія). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, необхідно контролювати рівень цукру в крові.

Застосування левофлоксацину слід припинити негайно, якщо пацієнт повідомляє про зміну рівня глюкози у крові, та призначити альтернативне антибактеріальне лікування, що не включає фторхінолони.

Профілактика фотосенсибілізації

Повідомляли про випадки фотосенсибілізації при застосуванні левофлоксацину. З метою її уникнення пацієнтам не рекомендується перебувати під дією сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного УФ-випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Через потенційний ризик збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/МНС) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), у разі одночасного застосування слід контролювати показники згортання крові.

Психотичні реакції

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин.

У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після прийому одноразової дози левофлоксацину. У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину при перших ознаках або симптомах слід негайно припинити, а пацієнту слід звернутися до свого лікаря за рекомендаціями.

Рекомендується призначити альтернативну терапію, що не включає фторхінолони, та вжити відповідні заходи.

Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи лікарський засіб Левасепт, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як, наприклад:

- синдром вродженого подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські 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, включаючи левофлоксацин, таким категоріям пацієнтів.

Периферична нейропатія

Повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної нейропатії у пацієнтів, які приймали хінолони та фторхінолони, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно проінформувати свого лікаря, перш ніж продовжувати лікування, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні розлади

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про випадки некротичного гепатиту аж до летальної печінкової недостатності, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або 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. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

Розлади зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, 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 довготривалому, можливий ріст резистентних мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити належних заходів.

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 із туберкульозом.

Аневризма або дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли 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 лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана, синдром

Елерса – Данлоса або синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково

- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

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

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам потрібно негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнтів, у яких виникає нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, слід негайно обстежити. При підозрі на гострий панкреатит левофлоксацин слід відмінити, при підтвердженні діагнозу застосування левофлоксацину не поновлюють. Слід бути обережними при лікуванні пацієнтів із панкреатитом в анамнезі.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто вважається вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Дослідження на тваринах не свідчать про прямий або непрямий негативний вплив у вигляді репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень за участю людей і зважаючи на експериментальні дані про можливість ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб Левасепт не слід призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Лікарський засіб Левасепт протипоказаний до застосування в період годування груддю.

Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко людини недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і зважаючи на експериментальні дані про можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб Левасепт не можна призначати жінкам, які

годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

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

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

Левасепт має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Деякі небажані ефекти (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть погіршити здатність пацієнта концентруватися та реагувати, отже, можуть становити небезпеку в ситуаціях, коли така здатність має особливе значення (наприклад, керування автотранспортом або іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Левасепт приймати 1-2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Таблетки Левасепт також можна застосовувати для завершення повного курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували покращення протягом початкової терапії левофлоксацином для внутрішньовенного застосування. Оскільки парентеральна та оральна форми біоеквівалентні, можна застосовувати однакову дозу.

Дозування

Рекомендації щодо дозування левофлоксацину у таблетках наводяться у таблицях 3–4 нижче.

Таблиця 3

Дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв)

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості)	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500 мг один раз на добу	10-14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт	500 мг один раз на добу	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг один або два рази на добу	7-14 днів
Неускладнений цистит	250* мг один раз на добу	3 дні
Гострий пієлонефрит	500 мг один раз на добу	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг один раз на добу	7-14 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг один або два рази на добу	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг один раз на добу	28 днів

Легенева сибірська виразка	500 мг один раз на добу	8 тижнів
----------------------------	-------------------------	----------

Особливі популяції

Таблиця 4

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв)

Кліренс креатиніну	Режим дозування		
	250* мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
	перша доза - 250* мг	перша доза - 500 мг	перша доза - 500 мг
50-20 мл/хв	наступні - 125* мг/24 години	наступні - 250* мг/24 години	наступні - 250* мг/12 годин
19-10 мл/хв	наступні - 125* мг/48 годин	наступні - 125* мг/24 години	наступні - 125* мг/12 годин
<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹)	наступні - 125* мг/48 годин	наступні - 125* мг/24 години	наступні - 125* мг/24 години

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

* Оскільки таблетка не ділиться, у разі призначення дози меншої за 500 мг слід застосовувати препарати левофлоксацину у відповідному дозуванні.

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

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо функція нирок не порушена, немає потреби у корекції дози.

Спосіб застосування

Таблетки Левасепт слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати таблетки можна незалежно від вживання їжі.

Препарат треба застосовувати щонайменше за 2 години до або через 2 години після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, дидазину (лише для форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах) та сукральфату, оскільки зазначені препарати можуть знижувати абсорбцію.

Діти.

Лікарський засіб Левасепт протипоказаний для застосування дітям віком до 18 років.

Передозування.

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними з використанням супратерапевтичних доз, найважливіші ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, – це порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості, судомні напади); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок; подовження інтервалу QT. Протягом післяреєстраційного застосування спостерігалися ефекти з боку ЦНС, включаючи сплутаність свідомості, судоми, галюцинації та тремор.

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

Побічні реакції.

Наведена нижче інформація ґрунтується на даних клінічних досліджень за участю понад 8300 пацієнтів та великому післяреєстраційному досвіді.

Частоту побічних реакцій визначали за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

У межах кожної групи за частотою побічні реакції вказані в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії:

нечасто: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, резистентність мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто: лейкопенія, еозинофілія;

рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія;

частота невідома: агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

рідко: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»);

частота невідома: анафілактичний шок^a, анафіктоїдний шок^a (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку метаболізму та харчування:

нечасто: анорексія;

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

частота невідома: гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи:

рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

З боку психіки:*

часто: безсоння;

нечасто: нервозність, сплутаність свідомості, тривожність;

рідко: психотичні розлади (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичні сновидіння, нічні жахи;

частота невідома: психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи:*

часто: головний біль, запаморочення;

нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія;

рідко: конвульсії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезії;

частота невідома: сенсорна або сенсомоторна периферична нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), паросмія, включаючи аносмію, дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору:*

рідко: зорові порушення, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»);

частота невідома: тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

З боку органів слуху та лабіринту:*

нечасто: вертиго;

рідко: дзвін у вухах;

частота невідома: порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серця**:*

рідко: тахікардія, відчуття серцебиття;

частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та аритмія *torsade de pointes*, про які повідомляли переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT, подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

З боку судин:

рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто: диспное;

частота невідома: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: діарея, нудота, блювання;

нечасто: біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор;

частота невідома: геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ);

нечасто: підвищення білірубіну крові;

частота невідома: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів із 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, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»), стійка медикаментозна еритема;

частота невідома: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:

нечасто: артралгія, міалгія;

рідко: ураження сухожил'я (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт, наприклад ахіллового сухожилля, м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію *gravis* (див. розділ «Особливості застосування»);

частота невідома: рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), розриви зв'язок, розриви м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто: підвищені показники креатиніну в крові;

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

*Загальні розлади**:

нечасто: астенія;

рідко: 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.

* Повідомляли про дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на декілька органів та функцій організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, які супроводжуються парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху), у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

** Повідомляли 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 «Особливості застосування»).

Інші побічні реакції, пов'язані із застосуванням фторхінолонів, включають:

- напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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 при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 5 таблеток у блістері, 1 блістер у картонній упаковці (упаковка № 5); 10 таблеток у блістері, 1 блістер у картонній упаковці (упаковка № 10).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бафна Фармасьютікалс Лтд., Індія/Bafna Pharmaceuticals Ltd., India.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

147, Мадгаварам Ред Хілс Роуд, Грентліон, Вілідж Вадакараї Ченнаї Таміл Наду IN 600052, Індія/147, Madhavaram Red Hills Road Grantlyon Village Vadakarai Chennai Tamil Nadu IN 600052, India.

Заявник. ДЖІВДХАРА ФАРМА ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД/JIVDHARA PHARMA PRIVATE LIMITED.

Місцезнаходження заявника. 504, Блок-Б, Шів Анган Комплекс, Саллайя, Бхопал, Бхопал, Мадхья Прадеш, 462026, Індія/504, Block-B, Shiv Angan Complex, Sallaiya, Bhopal, Bhopal, Madhya Pradesh, 462026, India.