

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН

(LEVOFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 256,23 мг левофлоксацину гемігідрату, що еквівалентно 250 мг левофлоксацину;

1 таблетка містить 512,46 мг левофлоксацину гемігідрату, що еквівалентно 500 мг левофлоксацину;

допоміжні речовини: гіпромелоза, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, поліетиленгліколь 6000, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, від світло-рожевого до світло-коричневого кольору з рожевим відтінком, верхня та нижня поверхні яких опуклі.

На розламі під лупою видно ядро світло-жовтого або жовтувато-білого кольору, оточене одним суцільним шаром.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Левофлоксацин.

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. Левофлоксацин як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів діє на комплекс 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 мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (MIK (МПК)).

Механізм резистентності. Резистентність до левофлоксацину розвивається у поетапному процесі завдяки мутаціям сайта-мішені в обох топоізомерах II типу, ДНК-гіразі та топоізомеразі IV. Інші механізми резистентності, такі як непроникний бар'єр (поширений у *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксийний механізм, також можуть вплинути на чутливість до левофлоксацину.

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

Контрольні точки. Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) контрольні точки МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів з помірною чутливістю та мікроорганізмів з помірною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, представлені у нижченаведеній таблиці з тестування МІК (мг/л).

Клінічні контрольні точки МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1	≤ 2 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 мг/л	>1 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i> 3	≤ 1 мг/л	>1 мг/л
Контрольні точки, не пов'язані з видами 4	≤ 1 мг/л	>2 мг/л

1. Контрольні точки левофлоксацину належать до лікування високими дозами.
2. Низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину становить 0,12-0,5 мг/л) може мати місце, але немає доказів клінічного значення цієї резистентності для інфекцій дихальних шляхів, спричинених *Haemophilus influenzae*.
3. Штами з величинами МІК, вищими від контрольної точки чутливості, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та антимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити та якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у відповідну лабораторію. Допоки не буде доведено клінічну відповідь для підтверджених ізолятів з МІК вище поточної контрольної точки резистентності, про них слід повідомляти як про резистентні.
4. Контрольні точки застосовуються до пероральної дози від 500 мг x 1 до 500 мг x 2 і внутрішньовенної дози від 500 мг x 1 до 500 мг x 2.

Антибактеріальний спектр. Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для вибраних видів, бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність агента щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії

Eikenella corrodens, Haemophilus influenza, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.

Анаеробні бактерії

Peptostreptococcus

Інші

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

Види, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною

<u>Аеробні грампозитивні бактерії</u>

<i>Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus</i> метицилінрезистентний*, <i>Staphylococcus coagulase spp.</i>
--

<u>Аеробні грамнегативні бактерії</u>

<i>Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.</i>
--

<u>Анаеробні бактерії</u>

<i>Bacteroides fragilis</i>

<u>Природньо резистентні штами</u>

<u>Аеробні грампозитивні бактерії</u>

<i>Enterococcus faecium</i>

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому Стах у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %.

Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1-2 рази на добу.

Розподіл.

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразового застосування і застосування повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму.

Левофлоксацин має здатність проникати до слизової оболонки бронхів, бронхоальвеолярної рідини, альвеолярних макрофагів, тканин легенів, шкіри (вмісту пухирів), тканин передміхурової залози та сечі. Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація.

Левовфлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється із сечею. Левовфлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення.

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Загальний кліренс левофлоксацину після одноразового введення дози 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів (перорального та внутрішньовенного).

Лінійність.

Левовфлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50-1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс креатиніну, а період напіввиведення збільшується, як видно з наведеної нижче таблиці:

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому 500 мг препарату перорально.

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 та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левовфлоксацин показано для лікування у дорослих інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

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

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

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

Дану лікарську форму левофлоксацину можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином у формі розчину для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- епілепсія;
- ушкодження сухожиль, пов'язане із застосуванням фторхінолонів;
- дитячий вік (до 18 років);
- вагітність та період 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 або алюміній, диданозин.

Всмоктування левофлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магнієвих або алюмінієвих антацидів або диданозину (це стосується лише лікарських форм диданозину з

алюміній- або магнійвмісними буферними засобами) одночасно з препаратом. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні чи тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магній- або алюмінійвмісні антациди або диданозин (*це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами*), протягом 2 годин до або після прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Солі кальцію мають мінімальний вплив на абсорбцію левофлоксацину після перорального його прийому.

Сукральфат.

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

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном та НПЗП й іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності 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 за наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у процесі дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Інша інформація.

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не мають ніякого клінічно значущого впливу такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину 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, із варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час/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 з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування» («Подовження інтервалу QT»)).

Інша значуща інформація.

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

Інші форми взаємодії. Вживання їжі.

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами, тому препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолону або продуктів, що містять фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки користі/ризиків (див. розділ «Протипоказання»).

Переваги від лікування левофлоксацином, особливо у випадку нетяжких інфекцій, необхідно оцінювати, беручи до уваги інформацію, яка міститься у цьому розділі.

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, а іноді на декілька одразу систем організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Метицилінрезистентний S. Aureus.

Для метицилінрезистентного S. Aureus (MRSA) існує дуже висока імовірність ко-резистентності до фторхінолонів, у тому числі й 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.

Левовфлоксацин можна застосовувати для лікування гострого бактеріального синуситу та

загострення хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були діагностовано відповідним чином.

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

Легенева форма сибірської виразки.

Застосування препарату для лікування людини базується на основі даних *in vitro* про сприйнятливість *Bacillus anthracis* та експериментальних даних про застосування препарату тваринам разом з обмеженими даними про його застосування для лікування людини. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних узгоджених настанов щодо лікування сибірської виразки.

Тендиніт і розрив сухожиль.

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічний, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

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 тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з цим лікарю слід враховувати можливість щодо наявності захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*, якщо у пацієнта на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається діарея тяжкого ступеня. При підозрі на захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника, у цьому випадку протипоказані.

Пацієнти зі схильністю до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом.

Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання») та, як і інші хінолони, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному лікуванні діючими речовинами, що знижують судомний поріг, наприклад теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку виникнення судомного нападу (див. розділ «Побічні реакції») левофлоксацин слід відмінити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з латентними або явними порушеннями активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибіотиками. У зв'язку з цим у разі необхідності застосування левофлоксацину за цими пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).

Левोфлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад, від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в окремих випадках – після застосування першої ж дози препарату. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

Тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (SJS), реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальні наслідки, виявлені при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). На час призначення лікарського засобу пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно стежити. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити лікування левофлоксацином та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як SJS, TEN або DRESS із застосуванням левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта в жодному разі не слід розпочинати повторно.

Зміна рівня глюкози в крові.

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були як випадки гіпоглікемії, так і випадки гіперглікемії, що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Профілактика фотосенсибілізації.

Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Для запобігання фотосенсибілізації рекомендовано, щоб пацієнти не зазнавали без потреби впливу сильного сонячного випромінювання або опромінювання штучними джерелами УФ-променів (наприклад, УФ-лампюю «штучне сонце», лампами солярію), під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К.

Через можливе підвищення рівня показника згортання крові (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення) та/або збільшення частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів, які отримують левофлоксацин, у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), при одночасному застосуванні цих засобів необхідно контролювати показники зсідання крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції.

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хіноліни, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

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

вроджений або набутий синдром подовження інтервалу QT;

одночасне застосування лікарських засобів, що мають здатність подовжувати інтервал QT (наприклад, антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);

порушення балансу електролітів (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);

захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія). (див. розділи «Спосіб застосування та дози (Пацієнти літнього віку)», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які приймали хінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно поінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення.

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

Загострення myasthenia gravis.

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У післяреєстраційному періоді у пацієнтів з *myasthenia gravis* із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів з підтримки дихання. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось 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 захворюванням серцевого клапану, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит) або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу 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 їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід 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.

Порушення зору.

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з

боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція.

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

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

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Необхідно брати до уваги офіційні настанови щодо доцільного застосування антибактеріальних засобів.

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутихся недостатність функції 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.

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

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або 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 тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при управлінні автомобілем або роботі з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

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

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби і становить не більше 14 днів. Рекомендовано продовжувати застосування препарату принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки Левофлоксацину слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати таблетки можна незалежно від вживання 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»).

Таблетки можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином у формі розчину для інфузій, застосовуючи при цьому такі ж дозування.

Таблиця 1

Рекомендоване дозування для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, із кліренсом креатиніну більше 50 мл/хв

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості), мг	Кількість приймів на добу	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500	1	10-14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт	500	1	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500	1-2	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	500	1	7-14 днів
Неускладнений цистит	250	1	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500	1	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500	1-2	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1	8 тижнів

Особливі популяції

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок із кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв.

	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	перша доза – 250 мг	перша доза – 500 мг	перша доза – 500 мг
50–20 мл/хв	наступні – 125 мг/24 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.

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 в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Застосування препарату протипоказано дітям та підліткам (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

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, міоклонус, судоми, галюцинації і тремор.

У випадку передозування слід проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Для захисту слизової оболонки шлунка можна застосовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і ХАПД, не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних

специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів, порушення нормальної мікрофлори кишечника та розвиток вторинної інфекції.

З боку кровотворної та лімфатичної системи: частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними): недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію; лейкопенія, еозинофілія, нейтропенія, тромбоцитопенія, яка може спричинити підвищену схильність до крововиливів або кровотеч.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний/ анафілактоїдний шок¹ можуть спостерігатися навіть після першої дози протягом кількох хвилин або годин після застосування (див. розділ «Особливості застосування»); ангіоневротичний набряк, кропив'янка, спазм бронхів, ядуха, набряк шкіри та слизових, раптове зниження артеріального тиску, шок.

З боку метаболізму та харчування: анорексія, відсутність апетиту, гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»), гіперглікемія, гіпоглікемічна кома. Ознаками гіпоглікемії можуть бути підвищений апетит, нервозність, підвищена пітливість, тремтіння кінцівок.

З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, заціпеніння, розлади сну, сонливість, парестезія, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), судоми, конвульсія, периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія, знижене відчуття дотику; порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху); екстрапірамідні розлади, дискінезія (порушення координації рухів), синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, порушення смаку, втрата смаку (агевзія), міоклонус.

З боку психіки:* безсоння, незвичайні сновидіння, нічні жахи, ажитація, нервовість, неспокій, відчуття страху, психотичні розлади (у т.ч. галюцинації, параноя), депресія, тривожність, неспокій, стани страху, психотичні реакції зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

З боку органів зору:* зорові порушення, затуманення зору, нечіткість зору, транзиторна втрата зору.

З боку органів слуху та рівноваги:* вертиго, шум у вухах, дзвін у вухах, погіршення слуху, втрата слуху.

*З боку серця**:* тахікардія, відчуття серцебиття, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія і поліморфна шлуночкова тахікардія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), що може призводити до зупинки серця, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи

«Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT) та «Передозування»).

*З боку судин***: артеріальна гіпотензія; колапс, подібний до шоку; алергічний васкуліт.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: відсутність апетиту, діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, розлади травлення, здуття живота, запор, геморагічна діарея, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит, метеоризм.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення показників печінкових ензимів ((АлАТ/АсАТ, лужна фосфотаза, гамма-глутамілтранспептидаза), підвищення білірубіну, гепатит, жовтяниця, тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин²: почервоніння шкіри, утворення пухирів, висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, поліморфна еритема, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, реакції фоточутливості, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»), локалізовані висипання на шкірі, спричинені лікарськими засобами.

*З боку скелетно-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 тяжку *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»), рабдоміоліз, розрив зв'язок, розрив м'язів, розрив сухожилля, наприклад ахіллового (див. розділ «Особливості застосування»), артрит, біль у суглобах, біль у м'язах.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: підвищені показники креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, випадки гіпоглікемічної коми.

*Загальні розлади**: астенія, загальна слабкість, підвищення температури тіла (пірексія), біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках), як і при застосуванні інших фторхінолонів, можливі напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

¹ Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози лікарського засобу.

² Шкірно-слизові реакції іноді можуть виникати навіть після першої дози лікарського засобу.

* 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, а іноді на декілька одразу, системи організму та органи чуття (у тому числі реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.