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 поверхня 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 лікарський засіб 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 (МІК (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 ефлюксний механізм, також можуть вплинути 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 антибактеріальних лікарських 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 мікроорганізми з помірною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, представлені у нижченаведеній таблиці з тестування МІК (мг/л).

Клінічні контрольні точки МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Staphylococcus spp., Коагулазонегативні стафілококи	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Enterococcus spp.[1]	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
Haemophilus influenzae	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
Helicobacter pylory	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Aerococcus sanguinicola та *сеча*[2]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Aeromonas spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Фармакокінетичні/фармакодинамічні (не пов'язані з видами) критичні концентрації	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

[1] Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.
[2] Висновок про чутливість можна зробити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності для вибраних видів може варіювати географічно та з часом. 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 доцільність застосування лікарського засобу 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 pneumonia*, *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 (коефіцієнт резистентності досягає > 10 %)
Аеробні грампозитивні бактерії *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, коагулазонегативний *Staphylococcus spp.*
Аеробні грамнегативні бактерії *Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens.*
Анаеробні бактерії *Bacteroides fragilis*
Природньо резистентні штами Аеробні грампозитивні бактерії *Enterococcus faecium*

*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 C_{max} у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %.

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 широкий 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 сечу. Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація.

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, 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 введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється переважно нирками (понад 85 % введеної дози). Середній уявний загальний кліренс левофлоксацину після одноразового застосування дози 500 мг становив 175 ± 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.

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні від 50 до 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 лікарського засобу перорально.

Кліренс креатиніну CL_{cr} (мл/хв)	< 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс Cl_R (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення $T_{1/2}$ (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.

Доклінічні дані з безпеки.

Неклінічні дані традиційних токсикологічних досліджень застосування однократної дози, повторних доз, канцерогенного потенціалу та токсичності щодо репродуктивної функції та розвитку не виявили особливого ризику для людини.

Левофлоксацин не спричиняв порушення фертильності або репродуктивної функції у щурів, а його єдиним впливом на плід була затримка дозрівання в результаті токсичності для матері.

Левофлоксацин не спричиняв генетичних мутацій у клітинах бактерій або ссавців, але спричиняв хромосомні аберації в клітинах легень китайського хом'яка *in vitro*. Ці ефекти можуть бути пов'язані з пригніченням топоізомерази II. Дослідження *in vivo* (мікроядерний тест, аналіз обміну сестринськими хроматидами, тест на позаплановий синтез ДНК, тест на домінантну летальність) не виявили жодного генотоксичного потенціалу.

Дослідження на мишах показали фототоксичну активність левофлоксацину лише у дуже високих дозах. Левофлоксацин не виявив генотоксичного потенціалу в дослідженні фотомутагенності та зменшив розвиток пухлини в дослідженні фотоканцерогенезу.

Як і інші фторхінолони, левофлоксацин впливав на хрящ (утворення везикул та порожнин) у щурів та собак. Ці результати були більш вираженими у молодих тварин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Левофлоксацин показаний дорослим для лікування таких інфекцій (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Особливості застосування»):

- гострий бактеріальний синусит;

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи хронічний бронхіт;

- негоспітальна пневмонія;

- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;

- неускладнений цистит (див. розділ «Особливості застосування»).

Для лікування вищезазначених інфекцій Левофлоксацин застосовують лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування даних інфекцій, вважається неефективним.

- Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовидільного тракту (див. розділ «Особливості застосування»);

- хронічний бактеріальний простатит;

- сибірська виразка: постконтактна профілактика та лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Левофлоксацин також можна використовувати як продовження початкового внутрішньовенного лікування левофлоксацином у пацієнтів, стан яких покращився.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Таблетки левофлоксацину протипоказані:

- пацієнтам з підвищеною чутливістю до левофлоксацину, або будь-якого іншого хінолону, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

- пацієнтам з епілепсією;

- пацієнтам з ушкодженням сухожиль в анамнезі, що пов’язане із застосуванням фторхінолонів;

- дітям у період росту (до 18 років);

- жінкам під час вагітності та у 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 лікарським засобом. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Не рекомендується застосовувати лікарські засоби, 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 лікарського засобу (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 лікарського засобу зі сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і Левофлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

У клінічних дослідженнях не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗП або іншими лікарськими засобами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише окремо левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин.

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується за наявності циметидину на 24 % або пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва лікарські засоби здатні блокувати нирково-

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 нирок, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Інша інформація.

Клінічні фармакологічні дослідження показали, що 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.

Левофлоксацин, 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.

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії левофлоксацин не впливав на фармакокінетику теофіліну (який є тестовим субстратом для CYP1A2), що вказує на те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші форми взаємодії. Вживання їжі.

Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами, тому лікарський засіб можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, у яких спостерігалися серйозні побічні реакції при попередньому застосуванні лікарських засобів, що містять хінолони або

фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Серйозні, тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні побічні реакції.

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

Ризики резистентності.

Для метицилінрезистентного *S. Aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність ко-резистентності до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин. Тому левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати бактеріологічних лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину, (і антибіотики, які зазвичай рекомендуються для лікування інфекцій MRSA, вважаються недоречними).

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

Резистентність *E. coli* до фторхінолонів (найчастішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у межах Європейського Союзу. Лікарі, що призначають фторхінолони повинні враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Сибірська виразка.

Застосування лікарського засобу для лікування людини базується на основі даних *in vitro* про чутливість *Bacillus anthracis*, експериментальних даних про застосування лікарського засобу тваринам та обмеженими даними про його застосування для лікування людей. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних узгоджених настанов щодо лікування сибірської виразки.

Тендиніт та розриви сухожиль.

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

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

Міоклонус.

У пацієнтів, які застосовували левофлоксацин, повідомлялося про випадки міоклонусу (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу зростає у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. У разі виникнення міоклонусу застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

Діарея, спричинена Clostridium difficile.

Діарея, особливо тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (навіть через кілька тижнів після лікування), може бути симптомом діареї, зумовленої *Clostridium difficile* (DACD). Тяжкість DACD може варіювати від легкої форми до небезпечної для життя, найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо враховувати цей діагноз, якщо у пацієнта розвивається діарея тяжкого ступеня під час або після лікування левофлоксацином. При підозрі на DACD або її підтвердженні, прийом левофлоксацину слід негайно припинити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечнику, 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»). Якщо виникають судоми (див. розділ «Побічні реакції»), лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з латентним або встановленим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолонами. Тому, у разі необхідності застосування левофлоксацину цим пацієнтам, слід контролювати можливість розвитку гемолізу.

Ниркова недостатність.

Оскільки левофлоксацин виводиться в основному нирками, дозу левофлоксацину слід скоригувати пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції гіперчутливості.

Левофлоксацин може спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції гіперчутливості (наприклад, від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), які іноді виникають після першої дози (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій гіперчутливості, пацієнтам слід негайно припинити лікування та звернутися до лікаря або лікаря невідкладної допомоги, який розпочне відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальні наслідки (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про такі реакції, слід негайно припинити лікування левофлоксацином та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як SJS, TEN або DRESS при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта не слід розпочинати повторно за жодних обставин.

Порушення рівня цукру в крові.

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію, які частіше трапляються у людей літнього віку, зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують супутнє лікування пероральним гіпоглікемічним лікарським засобом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування левофлоксацином слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози в крові, та розглянути можливість застосування альтернативної антибактеріальної терапії, що не містить фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації.

Повідомлялося про реакції фоточутливості при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Для запобігання фотосенсибілізації рекомендовано, щоб пацієнти не зазнавали без потреби впливу сильного сонячного світла або штучного ультрафіолетового випромінювання (наприклад, лампи засмаги, солярії), під час лікування та протягом 48 годин після припинення лікування.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К.

Через можливе підвищення показників коагуляційних проб (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення) та/або кровотечу у пацієнтів, які отримують левофлоксацин, у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), слід контролювати коагуляційні проби, коли ці лікарські засоби застосовуються одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції.

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках це призводило до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвиваються ці реакції, прийом левофлоксацину слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах цих реакцій, а пацієнтам слід звернутися за консультацією до лікаря. Слід розглянути можливість проведення альтернативної антибактеріальної терапії, що не містить фторхінолонів та вжити відповідні заходи.

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

Подовження інтервалу QT.

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

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;

- супутнє лікування лікарськими засобами, що, як відомо, подовжують інтервал QT (наприклад, антиаритмічні препарати класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);

- некоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);

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

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп (див. розділи «Спосіб застосування та дози» - «*Дозування для пацієнтів літнього віку*», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які приймали хінолони та фторхінолони, повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що проявляється парестезією, гіпестезією, дизестезією або м’язовою слабкістю. Щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану, пацієнтам, які лікуються левофлоксацином, слід звернутися до свого лікаря перед продовженням лікування, у разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або м’язова слабкість (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення.

Повідомлялося про випадки некрозу печінки, що призводили до печінкової недостатності з летальним наслідком, при застосуванні левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникнуть ознаки та симптоми ураження печінки, такі як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у животі.

Загострення myasthenia gravis.

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м’язової блокади та можуть посилювати м’язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. Серйозні побічні реакції, включаючи смерть та потребу в респіраторній підтримці, про які повідомлялося з моменту появи фторхінолонів, були асоційовані з їх застосуванням у пацієнтів з *myasthenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Аневризма аорти, розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана.

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та розшарування

аорти, особливо у людей літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялось про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (включаючи летальні розриви), а також про випадки регургітації/недостатності одного з клапанів серця (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику та після розгляду інших варіантів лікування у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми або вродженої хвороби серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми аорти та/або розшарування аорти чи захворюванням серцевих клапанів, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

- як аневризма аорти, так і розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, високий кров'яний тиск, ревматоїдний артрит) або

- аневризма та розшарування аорти (наприклад, судинні захворювання, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або

- до регургітації/недостатності серцевих клапанів (наприклад, інфекційного ендокардиту).

Ризик аневризми та розшарування аорти, а також розриву аортального клапана також може бути підвищений у пацієнтів, які отримують супутнє лікування системними кортикостероїдами.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до служби невідкладної медичної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, прискореного серцебиття або набряків у ділянці живота чи нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит.

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може виникнути гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, характерні для гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт або гострий біль у животі, блювання, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. При підозрі на гострий панкреатит застосування левофлоксацину слід припинити; у разі підтвердження, прийом левофлоксацину не слід відновлювати. Слід бути обережними пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові.

Під час лікування левофлоксацином може виникнути 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 відхилення від норми, слід розглянути питання про припинення лікування левофлоксацином.

Порушення зору.

Якщо при прийомі левофоксацину 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»).

Вторинні інфекції.

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може сприяти надмірному росту нечутливих (резистентних) до лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо під час лікування розвивається вторинна інфекція, слід застосувати належні заходи.

Вплив на результати біологічних тестів.

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

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і тому може призводити до хибно-негативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені. Дослідження, проведені на тваринах, не виявили прямого чи непрямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію (див. розділ «Фармакокінетика»).

Через відсутність досліджень у людей та можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, що підтверджується експериментальними даними, левофлоксацин протипоказаний вагітним жінкам (див. розділи «Протипоказання», «Фармакокінетика»). Якщо під час лікування лікарським засобом діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Годування груддю

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо даних щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко; однак інші фторхінолони екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень у людей та можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, що підтверджується експериментальними даними, левофлоксацин не слід застосовувати жінкам, що годують груддю (див. розділи «Протипоказання», «Фармакокінетика»).

Фертильність

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у щурів.

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

Левофлоксацин чинить незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами і працювати з 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 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Таблетки Левофлоксацину слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати таблетки можна під час або між прийомами їжі.

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

Таблетки Левофлоксацин також можна застосовувати як продовження початкового внутрішньовенного лікування левофлоксацином у пацієнтів, у яких спостерігається покращення стану; враховуючи біоеквівалентність парентеральної та пероральної форм, можна використовувати однакову дозу.

Таблиця 1

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

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

Сибірська виразка	500 мг один раз на день	8 тижнів

Особливі популяції

Таблиця 2

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

	Режим дозування		
	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 БАПД [1])	наступні – 125 мг/48 годин	наступні – 125 мг/24 години	наступні – 125 мг/24 години

[1] Після гемодіалізу або безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (БАПД) 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.

Коригування дози для людей похилого віку не потрібне, окрім випадків, коли це залежить від функції нирок (див. розділ «Особливості застосування» - *«Тендиніт і розрив сухожиль», «Подовження інтервалу QT»)*.

Діти.

Застосування лікарського засобу протипоказано дітям у період росту (віком до 18 років), (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Симптоми. 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. Можливе 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.

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

Побічні реакції.

Інформація, що представлена нижче, ґрунтується на даних клінічних досліджень, проведених за участю понад 8300 пацієнтів, і великому досвіду, накопиченому з моменту виходу лікарського засобу на ринок.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, стійкість до патогенів.

З боку кровотворної та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія; частота невідома – порушення функції кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – анафілактичний/анафілактоїдний шок[1] (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 нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку); рідко – судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезії, порушення пам'яті; частота невідома – периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), екстрапірамідні розлади, дискінезія (порушення координації рухів), синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, втрата смаку (агевзія), міоклонус.

З боку психіки:* часто – безсоння; нечасто – тривожність, нервозність, сплутаність свідомості;

рідко – психотичні розлади (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні жахи, делірій; частота невідома – психотичні реакції зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

З боку органів зору:* рідко – зорові порушення, такі як затуманення та нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

З боку органів слуху та рівноваги:* нечасто – вертиго; рідко – дзвін у вухах; частота невідома – порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серця**:* рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; частота невідома – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія та *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT, підтверджене на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» «*Подовження інтервалу QT*» та «Передозування»).

*З боку судин**:* рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: нечасто – задишка (диспное); частота невідома – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – біль у животі, диспепсія, метеоризм (здуття живота), запор; частота невідома – геморагічна діарея, яка у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: часто – підвищення показників печінкових ензимів аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза (АлАТ/АсАТ), лужна фосфотаза, гамма-глютамілтранспептидаза; нечасто – підвищення рівня білірубіну в крові; частота невідома – жовтяниця, тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин[2]*:* нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»), локалізовані висипання на шкірі, спричинені лікарськими засобами; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «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»); частота невідома – рабдоміоліз, розрив

сухожилля, наприклад ахіллового (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), розрив зв’язок, розрив м’язів, артрит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – підвищений рівень креатиніну; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

З боку ендокринної системи: рідко – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Загальні розлади:* нечасто – астенія; рідко – підвищення температури тіла (лихоманка); частота невідома – біль (особливо біль у спині, грудях та кінцівках).

Інші побічні реакції, пов’язані з прийомом фторхінолонів: можливі напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

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

[2]Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можуть виникати навіть після застосування першої дози лікарського засобу.

*У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявних факторів ризику, повідомляли про серйозні, тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні 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 та невралгією, втома, психічні розлади (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушення пам’яті та концентрації уваги, порушення слуху, зору, смаку та запаху (див. розділ «Особливості застосування»).

**У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, інколи ускладнених розривом (включаючи летальні розриви), та регургітацією/недостатністю одного з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике 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 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.