

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АБИФЛОКС®**

**(ABUFLOX®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* levofloxacin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 250 мг або 500 мг;

*допоміжні речовини:* натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна (PH 101), гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна (PH 102), магнію стеарат; покриття Opadry® 03B84851: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 400, тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг:* рожеві двоопуклі таблетки, які мають форму капсули, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку таблетки, з відтиском «1» по один бік і «5» по інший бік лінії розлому та відтиском «Т» з іншого боку таблетки;

*таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг:* рожеві двоопуклі таблетки, які мають форму капсули, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку таблетки, з відтиском «1» по один бік і «4» по інший бік лінії розлому та відтиском «Т» з іншого боку таблетки.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин.

Код АТХ J01M A12.

### **Фармакологічні властивості.**

## Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ( $C_{max}$ ) або площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів, що пояснюється механізмом дії.

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні граничні значення МІК левофлоксацину (20.06.2006)

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>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> ,	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>		
Межові значення, не пов'язані з видами <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<sup>1</sup>Граничне значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами було збільшено з 1 до 2 з метою стримування росту диких штамів цього мікроорганізму, що демонструє варіабельність зазначеного параметра. Граничні значення стосуються терапії високих доз.

<sup>2</sup>Штами з величинами МІК, вищими від граничного значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами, є дуже рідкісними або про них ще не повідомлялося. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити, і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у довідкову лабораторію.

<sup>3</sup>Граничні значення МІК, не пов'язані з видами, були визначені переважно за даними фармакокінетики/фармакодинаміки та є незалежними від розподілу МІК певних видів.

Граничні значення МІК використовуються лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не використовуються для видів, де не рекомендується тестування на чутливість або для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамнегативні анаероби).

Рекомендовані CLSI (Інститутом клінічних та лабораторних стандартів, раніше – NCCLS) граничні значення МІК левофлоксацину, що відділяють чутливі від проміжно чутливих організмів та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлено у таблиці 2 для тестування МІК (мкг/мл) чи диско-дифузного методу (діаметр зони [мм] з використанням диска з левофлоксацином 5 мкг).

Таблиця 2

Рекомендовані CLSI граничні значення МІК та диско-дифузного методу левофлоксацину (M100-S17, 2007)

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Не <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мкг/мл ≥ 19 мм	≥ 4 мкг/мл ≤ 15 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 2 мкг/мл	
<i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≥ 17 мм	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Бета-гемолітичний <i>Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм

<sup>1</sup> Відсутність або рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає визначення будь-яких категорій результатів, інших, ніж «чутливі». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікація організмів та результати тестів на протимікробну чутливість повинні бути підтверджені довідковою лабораторією з використанням еталонного методу розведення CLSI.

### Антибактеріальний спектр

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 корисність агента щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.

### Зазвичай чутливі види

#### Аеробні грампозитивні бактерії

*Staphylococcus aureus*\* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*

#### Аеробні грамнегативні бактерії

*Burkholderia cepacia*\*\* , *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

#### Анаеробні бактерії

*Peptostreptococcus*

#### Інші

*Chlamydophila pneumoniae*\*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

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

#### Аеробні грампозитивні бактерії

*Enterococcus faecalis*\*, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний, *Staphylococcus coagulase spp.*

#### Аеробні грамнегативні бактерії

*Acinetobacter baumannii*\*, *Citrobacter freundii*\*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*\*, *Escherichia coli*\*, *Morganella morganii*\*, *Proteus mirabilis*\*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*\*, *Serratia marcescens*\*

#### Анаеробні бактерії

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*\*\* , *Bacteroides thetaiotamicron*\*\* , *Bacteroides vulgatus*\*\* , *Clostridium difficile*\*\*

\* Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів у затверджених клінічних показаннях.

\*\* Природна проміжна чутливість.

#### Інші дані

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

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

Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

### Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумулятивний ефект при багаторазовому застосуванні левофлоксацину у дозі 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумулятивний ефект після застосування доз по 500 мг 2 рази на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

### Проникнення у тканини та рідини організму

#### *Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легень (БСТЛ)*

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легень після застосування 500 мг перорально становить 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягаються протягом 1 години після прийому препарату.

#### *Проникнення у тканини легень*

Максимальна концентрація левофлоксацину у тканинах легень після застосування 500 мг перорально становить приблизно 11,3 мкг/г та досягається через 4-6 годин після застосування препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

#### *Проникнення у вміст міхура*

Максимальна концентрація левофлоксацину 4-6,7 мкг/мл у вмісті міхура досягається через 2-4 години після прийому препарату протягом 3 днів застосування у дозах 500 мг 1 раз або 2 рази на добу відповідно.

#### *Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину*

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

#### *Проникнення у тканини простати*

Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягають 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2,0 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становить 1,84.

#### *Концентрація у сечі*

Середня концентрація у сечі через 8-12 годин після одноразового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг або 500 мг левофлоксацину становить 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

### Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 %

кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

#### *Виведення*

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

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

#### *Лінійність*

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50-600 мг.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з таблиці 3.

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	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*

Відомо, що 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.***

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

- гострий бактеріальний синусит;

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно із бронхітом;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- неускладнений цистит;

(у разі лікування вищезазначених інфекцій препарат можна застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для початкового лікування даних інфекцій, неможливе);

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідного тракту;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

Левофлоксацин у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення під час первинного лікування левофлоксацином, розчином для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого компонента препарату; епілепсія; ушкодження сухожилів після попереднього застосування фторхінолонів; дитячий вік; період вагітності або годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Антациди, які містять магній та алюміній: лікарські засоби, що містять солі заліза, цинку, диданозин.*

Всмоктування левофлоксацину суттєво зменшується при одночасному застосуванні з антацидами, що містять магній та алюміній, лікарськими засобами, які містять солі заліза, або з диданозином (диданозин у буферній таблетці з алюмінієм або магнієм). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, що містять цинк, призводить до зниження їх всмоктування.

Рекомендований термін часу між прийомом левофлоксацину та названими лікарськими засобами повинен становити не менше 2 годин.

Солі кальцію мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

*Сукральфат*

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

#### *Теофілін, фенбуфен або інші подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби*

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими лікарськими засобами, які зменшують судомний поріг. Відомо, що концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

#### *Пробенецид і циметидин*

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

#### *Інші лікарські засоби*

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

#### *Вплив препарату на інші лікарські засоби*

##### *Циклоспорин*

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

##### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) можуть підвищуватися показники коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або з'являтися кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT*

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та

макроліди, антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування» («Подовження інтервалу QT»)).

Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну, який переважно метаболізується за допомогою CYP1A2, тому можна вважати, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

### Інші форми взаємодії

#### *Прийом їжі*

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

### **Особливості застосування.**

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

#### *Метицилінрезистентний S. aureus.*

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, левофлоксацин може не виявляти оптимального терапевтичного ефекту.

Госпітальні інфекції, викликані *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MR3C) резистентний до фторхінолонів, у тому числі і до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених MR3C, за винятком випадків, коли підтверджена чутливість мікроорганізму до левофлоксацину.

Левофлоксацин можна призначати для лікування гострого бактеріального синуситу і загострення хронічного бронхіту при адекватній діагностиці даних захворювань.

Найчастішим збудником інфекцій сечовивідних шляхів може бути резистентна до левофлоксацину *Escherichia coli*, що слід врахувати, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів. При призначенні фторхінолонів слід врахувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

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

*Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції.*

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом

місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька одразу, системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психіку 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.

#### *Тендиніт і розрив сухожилля.*

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двосторонній, 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 розрив сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушеннями функції нирок, пацієнтів з трансплантаціями 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.

#### *Захворювання, спричинені Clostridium difficile*

Діарея, особливо тяжка, стійка або з домішками крові упродовж або після лікування (включаючи кілька тижнів після лікування) левофлоксацином, може бути симптомами хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD за тяжкістю може варіювати від слабкого до стану, що загрожує життю; найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату, а пацієнтів необхідно терміново лікувати підтримувальними засобами, також може потребуватися специфічна терапія (наприклад пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

#### *Пацієнти, схильні до судом*

Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і у випадку з іншими хінолонами, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам з попередніми ураженнями центральної нервової системи (ЦНС), при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом лікування левофлоксацином необхідно припинити.

#### *Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази*

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів і тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із ослабленою функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)*

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

### *Тяжкі побічні реакції з боку шкіри*

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів необхідно попередити про ознаки та симптоми цих тяжких реакцій з боку шкіри та встановити ретельний нагляд. Якщо виникають ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити застосування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція як ССД, ТЕН або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється повторно починати лікування цього пацієнта левофлоксацином.

### *Зміна рівня глюкози у крові.*

Як і при застосуванні будь-яких хінолонів, повідомляли про випадки гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами перорально (наприклад глібенкламідом) чи інсуліном, повідомляли про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемію, так і гіпоглікемію). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Профілактика фотосенсибілізації*

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, ламп штучного ультрафіолетового випромінювання, солярію) через можливу фотосенсибілізацію під час прийому левофлоксацину або протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

## *Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К*

У зв'язку з можливим збільшенням показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), слід спостерігати за показниками коагуляційних тестів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Психотичні реакції*

Відомо про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках такі реакції прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді навіть після прийому однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

## *Подовження інтервалу QT*

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

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (таких як протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- літній вік;
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія), одночасному застосуванні лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби). Пацієнти літнього віку і жінки молодшого віку більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» («Пацієнти літнього віку»), «Передозування», «Побічні реакції»).

## *Периферична нейропатія*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводять до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно інформувати свого лікаря, або запобігти розвитку потенційно незворотного стану.

## *Гепатобіліарні порушення*

Відомо про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна 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 післяреєстраційному періоді повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність застосування підтримки дихання у пацієнтів із *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 «Побічні реакції», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами»).

#### *Суперінфекція.*

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. При розвитку вторинної інфекції необхідно прийняти відповідні міри.

#### *Лабораторні дослідження.*

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати за допомогою специфічних методів.

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

#### *Аневризма/розшарування аорти.*

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому антибіотики із групи фторхінолонів слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування у пацієнтів з аневризмою/розшаруванням аорти, пацієнтів із наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі та пацієнтів із факторами ризику або станами, що можуть зумовити розвиток аневризми/розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артеріт Такаясу, гігантоклітинний артеріт, хвороба Бехчета, гіпертензія та атеросклероз).

У випадку виникнення різкого абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

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

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

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

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

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід врахувати можливі небажані реакції з боку нервової системи (запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху, у т. ч. під час ходьби).

### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат слід приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування препаратом принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Приймати їх можна як разом з їжею, так і в інший час.

Таблиця 4

Дозування для дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв)

Показання	Добова доза	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострий бактеральний синусит	500 мг	1 раз	10-14 днів

Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у т. ч. бронхітом	500 мг	1 раз	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг	1-2 рази	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг	1 раз	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	500 мг	1 раз	7-14 днів
Неускладнений цистит	250 мг	1 раз	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри м'яких тканин	500 мг	1-2 рази	7-14 днів
Легенева сибірська виразка	500 мг	1 раз	8 тижнів

### Особливі популяції

Таблиця 5

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс 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 <sup>1</sup> )	наступні - 125 мг/ 48 годин	наступні - 125 мг/ 24 години	наступні - 125 мг/ 24 години

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

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

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

## *Діти.*

Застосування препарату протипоказано дітям (вік до 18 років), оскільки не виключено ушкодження суглобового хряща.

## **Передозування.**

Найважливіші передбачувані симптоми передозування препарату стосуються центральної нервової системи (запаморочення, порушення свідомості та судомні напади); реакції з боку шлунково-кишкової системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок. При застосуванні доз, вищих за терапевтичні, відбувається подовження QT-інтервалу. У разі передозування необхідно проводити ретельний нагляд за пацієнтом, включаючи ЕКГ.

*Лікування:* терапія симптоматична. У разі гострого передозування призначають промивання шлунка. Для захисту слизової шлунка застосовують антацидні засоби.

Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Не існує жодних специфічних антидотів.

## **Побічні реакції.**

Частота побічних ефектів, визначалася 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано у порядку зниження ступеня тяжкості.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* нечасто – лейкопенія, еозинofilія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; невідомо – панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* рідко – ангіоневротичний набряк, гіперчутливість, (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – анафілактичний/анафілактоїдний шок<sup>a</sup> (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку метаболізму та харчування:* нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку психіки\*:* часто – безсоння; нечасто – тривожність, неспокій, стани страху, сплутаність свідомості, нервозність; рідко – психотичні реакції (у т.ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичайне сновидіння, нічні жахи; невідомо – 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 (суб'єктивний розлад смаку); рідко – судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія; невідомо – периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія (порушення координації рухів), екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

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

*З боку органів слуху та рівноваги\**: нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; невідомо – втрата слуху, порушення слуху.

*З блоку серцево-судинної системи*: рідко – тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія; невідомо – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкова аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT); подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування»: Подовження інтервалу QT та «Передозування»).

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

*З боку травного тракту*: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм/здуття живота, запор; невідомо – діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»); панкреатит.

*З боку ендокринної системи*: рідко – синдрому порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

*З боку гепатобіліарної системи*: часто – підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП); нечасто – підвищення рівня білірубіну в крові; невідомо – 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<sup>b</sup>*: рідко – медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), локалізований висип на шкірі, спричинений лікарськими засобами; нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; невідомо – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. «Особливості застосування»); лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини\**: нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»);

невідомо – рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового: див. розділ

«Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

*З боку сечовидільної системи:* нечасто – підвищені показники креатиніну в сироватці крові;  
рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

*Загальні розлади\*:* нечасто – астенія; рідко – підвищення температури тіла (пірексія);  
невідомо – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

<sup>a</sup> Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

<sup>b</sup> Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози.

Інші небажані ефекти, пов'язані із введенням фторхінолонів, включають:

- напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

\*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).

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Ауробіндо Фарма Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Юніт VII, Спеціальна економічна зона, ТСІК, Плот № S1, Су. № 411/P, 425/P, 434/P, 435/P та 458/P, Грін Індастріал Парк, Полепаллі Віладж, Джедчерла Мандал, Махабубнагар, 509302, Індія.